



HAL
open science

Évaluation de l'intérêt de la supplémentation en zinc dans la prévention des complications chez les patients en dialyse péritonéale : état de l'art

Séverine Weska

► To cite this version:

Séverine Weska. Évaluation de l'intérêt de la supplémentation en zinc dans la prévention des complications chez les patients en dialyse péritonéale : état de l'art. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01908839

HAL Id: dumas-01908839

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01908839>

Submitted on 30 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE

ANNEE 2016/2017

U.F.R. SANTE – FACULTE DES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESENTEE
PAR
SEVERINE
WESKA

SUJET : EVALUATION DE L'INTERET DE LA SUPPLEMENTATION EN ZINC DANS LA
PREVENTION DES COMPLICATIONS CHEZ LES PATIENTS EN DIALYSE PERITONEALE :
ETAT DE L'ART

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 21 NOVEMBRE 2017

JURY :

PR PASCALE SCHUMANN-BARD
PR THIERRY LOBBEDEVZ
DR ANNE DHALLUIN

PRESIDENT DU JURY
EXAMINATEUR
EXAMINATEUR

ENSEIGNANTS PAR DEPARTEMENT D'ENSEIGNEMENT

Département de Biochimie et Toxicologie

Pr François Sichel

Dr Véronique André, MCU - HDR
Dr Christophe Denoyelle, MCU
Dr Sophie Krieger, MCU
Dr Pierre Lebailly, MCU - HDR
Dr Mathilde Lechevrel, MCU - HDR
Dr Monique N'Diaye, MCU
Dr Marie Villedieu, MCU

Département de Biodiversité-Santé, Microbiologie, Biotechnologies

Pr David Garon

Dr Anne Dhalluin, MCU
Dr Philippe Eldin De Pécoulas, MCU - HDR
Pr Jean-Christophe Giard
Dr Monique N'Diaye, MCU
Dr Jean-Philippe Rioult, MCU

Département de Biophysique et Modélisation Moléculaire

Pr Ronan Bureau

Dr Alban Lepailleur, MCU
Pr Jana de Oliveira Santos

Département de Chimie Minérale et Chimie Analytique

Pr Raphaël Delépée

Dr Thomas Cailly, MCU-HDR
Dr Catherine Laporte-Wojcik, MCU
Dr Ivannah Pottier, MCU
Dr Virginie Prévost, MCU-HDR
Dr Marc Since, MCU

Département de Chimie Organique, Chimie Thérapeutique et Chimie de l'Environnement

Pr Patrick Dallemagne

Pr Frédéric Fabis

Dr Maria Pereira-Rosenfeld, MCU

Pr Christophe Rochais

Dr Anne-Sophie Voisin-Chiret, MCU-HDR

Département de Pharmacie clinique et Sémiopathologie

Dr Guillaume Saint-Lorant, PAST

Département de Pharmacie Galénique

Pr Aurélie Malzert-Fréon

Dr Anne-Claire Groo, MCU

Département de Pharmacognosie

Pr Valérie Collot

Dr Jérôme Quintin, MCU

Département de Physiologie et Pharmacologie

Pr Michel Boulouard

Dr Valentine Bouet, MCU - HDR

Pr François Dauphin

Pr Thomas Fréret

Dr Eleni Paizanis, MCU

Pr Pascale Schumann-Bard

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Pascale Schumann-Bard de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être président du jury. Je la remercie aussi pour son accueil chaleureux et sa prévenance à mon égard durant mes années d'étude.

Je remercie le Professeur Thierry Lobbedez de m'avoir donné le sujet lorsque j'étais externe au service de néphrologie. J'espère qu'il trouvera dans mon travail les éléments de réponse qu'il m'avait demandés.

Bien entendu, je remercie le Docteur Anne Dhalluin pour avoir encadré, lu, corrigé, relu, recorrecté et encore relu mon travail.

Enfin, car être maman de jeunes enfants et étudiante en pharmacie aurait été impossible sans être entourée d'une bonne équipe, je remercie les mamies Framboise, Brigitte et Ginette pour le baby-sitting et, occasionnellement, pour la cuisine et le ménage !

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AGE advanced glycation end products
 α -SMA actine des muscles lisses
ARA-II antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-II
ASE agents stimulant l'érythropoïèse
BCR B cell receptor
CA 125 cancer antigen 125
CD cellule dendritique
CD4+ cluster de différenciation 4
CM cellule mésothéliale
CPA cellule présentatrice d'antigène
DMT1 divalent metal transporter 1
DP dialyse péritonéale
DPA dialyse péritonéale automatisée
DPCA dialyse péritonéale continue ambulatoire
EMT epithelial-to-mesenchymal transition
HD hémodialyse
IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion
ISPD international society for peritoneal dialysis
Fc γ R récepteur de la région Fc des IgG
FFR fonction rénale résiduelle
IFN- γ interféron gamma
IgG immunoglobuline G
IL interleukine
IRC insuffisance rénale chronique
IRCT insuffisance rénale chronique terminale
LB lymphocyte B
LPS lipopolysaccharide
LT lymphocyte T
MEC matrice extra-cellulaire
MIA malnutrition-inflammation-athérosclérose

MMT mesothelial-to-mesenchymal transition
MT métallothionéine
NET neutrophil extracellular traps
NF- κ B nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PBMC peripheral blood mononuclear cells
PDG produits de dégradation du glucose
pH potentiel hydrogène
PM poids moléculaire
PNN polynucléaire neutrophile
PTH parathormone
RAGE récepteur des AGE
REIN réseau, épidémiologie et information en néphrologie
ROS reactive oxygen species
SLC solute carrier
SOD superoxyde dismutase
SRAA système rénine-angiotensine-aldostérone
TGF- β 1 transforming growth factor bêta-1
Th1 lymphocyte T helper 1
TLR toll-like receptor
TNF- α tumor necrosis factor- α
TNF- β tumor necrosis factor- β
Treg lymphocyte T régulateur
ZIP Zrt-and-Irt-like protein
ZnT zinc transporteur

INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE I. CONTEXTE CLINIQUE DU PATIENT EN DIALYSE PÉRITONÉALE	9
I. L'insuffisance rénale chronique.....	10
1. Généralités	10
a. Définitions.....	10
b. Epidémiologie.....	10
2. Les conséquences de l'IRC et leur prise en charge	11
a. L'urémie.....	11
b. Médication de l'insuffisance rénale.....	12
c. Dénutrition.....	13
d. L'immunodépression	15
3. Conclusion.....	19
II. La dialyse péritonéale	21
III. La péritonite.....	27
1. Epidémiologie.....	28
2. Aspects cliniques	29
3. Etiologies	30
4. La prévention	31
a. L'éducation du patient	31
b. Le matériel.....	32
c. La technique.....	34
d. Le contexte.....	35
5. Evolution du taux de péritonites : un plateau est atteint	35
6. Conclusion.....	38
IV. La fibrose.....	38
1. Aspects histologiques.....	38
2. La transition épithélio-mésenchymateuse.....	40
3. Les causes.....	42
4. Prévention de la fibrose	43
5. Conclusion.....	43
CHAPITRE II. STATUT DU ZINC CHEZ LE PATIENT EN DIALYSE PÉRITONÉALE	45
I. Généralités.....	46
1. Propriétés chimiques.....	46

2.	Rôles du zinc	47
3.	Métabolisme du zinc.....	48
a.	Homéostasie	48
b.	Besoin et apports	51
c.	Toxicité	51
4.	La carence.....	52
5.	Conclusion.....	54
II.	La carence en zinc chez les patients en dialyse péritonéale.....	54
1.	Arguments biologiques.....	55
2.	Les causes.....	57
a.	La dénutrition	57
b.	La malabsorption.....	58
c.	Perte dans l'effluent de dialyse.....	60
d.	Excrétion urinaire.....	61
e.	L'urémie.....	64
III.	Conclusion.....	64
CHAPITRE III. RÔLES DU ZINC DANS LA PRÉVENTION DE LA PÉRITONITE ET DE LA FIBROSE		
		66
I.	Rôles du zinc dans la réponse aux infections bactériennes.....	66
1.	Rôles du zinc dans le système immunitaire inné	68
2.	Rôles du zinc dans le système immunitaire adaptatif.....	70
a.	Lymphocytes T.....	71
b.	Lymphocytes B	72
3.	Conclusion.....	74
II.	Intérêts du zinc dans la prévention des infections	74
1.	Chez l'animal	75
2.	Chez l'homme	75
3.	Conclusion.....	77
III.	Intérêts du zinc dans la prévention de la fibrose péritonéale.....	78
1.	Effet anti-inflammatoire du zinc	78
2.	Les produits de la glycation avancée.....	80
3.	La transition épithélio-mésenchymateuse.....	81
4.	Conclusion.....	82

IV. Effets de la supplémentation en zinc chez les sujets chez les insuffisants rénaux chroniques	82
V. Conclusion.....	84
CONCLUSION	90

INTRODUCTION

Avec le vieillissement de la population, l'augmentation de l'hypertension artérielle et du diabète, le nombre d'insuffisants rénaux chroniques est en constante augmentation. Lorsque le traitement médicamenteux ne suffit plus à traiter les nombreuses complications de cette maladie, un traitement de suppléance peut être mis en place. Il permet de suppléer la fonction rénale et d'épurer le sang des toxines. Il en existe trois : la greffe et deux modalités de dialyse : l'hémodialyse (HD) et la dialyse péritonéale (DP). Notre sujet concerne la dialyse péritonéale qui utilise le péritoine comme membrane d'échange. Grâce à un cathéter, une solution est infusée dans la cavité péritonéale. Elle se charge en déchets qui vont être évacués avec le drainage. Il s'agit de la technique la moins utilisée, mais elle présente un avantage important, celui d'une plus grande autonomie pour le patient car elle peut être réalisée à domicile. Néanmoins, la présence du cathéter au niveau de la cavité abdominale représente une porte d'entrée pour les micro-organismes ce qui peut engendrer l'infection du péritoine, la péritonite, principale complication de la DP.

La prévention de la péritonite englobe plusieurs variables : humaines, matérielles, techniques, et fait l'objet de recommandations. Des facteurs de risque propres au patient ont été identifiés comme la dénutrition protéino-énergétique, complication fréquente de l'insuffisance rénale. De plus, les insuffisants rénaux présentent une immunodépression modérée ainsi qu'une inflammation chronique de bas grade ce qui les rend sensibles aux infections. Or, si la dénutrition est difficile à

traiter, une supplémentation en oligo-éléments essentiels peut être mise en place. Celle-ci permettrait de compenser les anomalies immunitaires des patients et améliorer leur réponse contre les infections bactériennes.

Il s'avère que le zinc, un élément essentiel au bon fonctionnement de l'organisme, est non toxique, immunomodulateur et possède des propriétés anti-inflammatoires. Le zinc exerce plusieurs effets sur le système immunitaire et pourrait permettre de prévenir certaines infections. Sa carence, en revanche, est difficile à identifier car les signes cliniques et biologiques sont non spécifiques.

Au cours de son exercice, le professeur Thierry Lobbedez, néphrologue au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Caen, a rencontré des patients souffrant de péritonite à répétition et dont le taux de zinc sérique était très bas.

L'objectif de cette thèse est non seulement de faire une revue de la littérature scientifique à la recherche de données sur l'existence d'une carence en zinc chez les patients en IRC, mais également de montrer qu'une supplémentation en zinc chez ces patients en dialyse péritonéale pourrait être nécessaire.

CHAPITRE I. CONTEXTE CLINIQUE DU PATIENT EN DIALYSE PÉRITONÉALE

Cette partie est consacrée à la présentation du patient en dialyse péritonéale. Nous donnerons des prérequis sur l'insuffisance rénale chronique (IRC) et sa prise en charge nécessaires à la compréhension de la problématique. En effet, les patients présentent un contexte clinique particulier, avec des perturbations de l'homéostasie et du métabolisme spécifiques. Parmi ces anomalies, nous nous intéresserons à la dénutrition. Il s'agit d'un élément central de notre sujet car elle pourrait s'accompagner d'une carence en zinc. Nous développerons l'immunodépression associée à l'IRC, car il s'agit d'une composante de la problématique de notre sujet.

Nous présenterons la dialyse péritonéale et sa principale complication, la péritonite. Après les aspects cliniques, nous verrons que les stratégies prophylactiques actuelles reposent sur la prévention de la contamination manuportée lors des manipulations de changements de poche. Si elles ont permis de réduire considérablement le taux de péritonite au cours des dernières décennies, ces stratégies montrent aujourd'hui leur limite. Or, si l'on considère les facteurs de risque propres au patient, notamment la dénutrition, nous pensons qu'il existe encore des opportunités d'amélioration dans la prévention de la péritonite.

Enfin, nous présenterons les principaux éléments du mécanisme de la fibrose de la membrane péritonéale.

I. L'insuffisance rénale chronique

1. Généralités

a. Définitions

L'insuffisance rénale chronique est définie par la baisse irréversible du débit de filtration glomérulaire rénal évoluant depuis plus de 3 mois. Il s'agit d'une maladie grave qui peut aboutir au décès si elle n'est pas prise en charge.

Lorsque l'IRC est à un stade terminal (IRCT), un traitement de suppléance peut être mis en place. Il permet de remplacer la fonction rénale déficiente. Les trois traitements de suppléance sont la transplantation rénale et les deux méthodes de dialyse : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

b. Epidémiologie

Le registre du Réseau, épidémiologie et information en néphrologie (REIN) centralise les données épidémiologiques relatives à l'insuffisance rénale chronique terminale traitée en France. La maladie est en progrès depuis plusieurs années, avec une évolution annuelle de +4 à 5% de patients traités. Avec un âge médian d'environ 70 ans, la maladie touche en particulier les personnes âgées. L'hypertension artérielle et le diabète sont les deux premières causes de mise sous dialyse et représentent près de la moitié des nouveaux cas en France. De plus, le diabète est une comorbidité associée très fréquente : 43 % des nouveaux patients sont diabétiques (REIN, 2012 ; REIN, 2013).

2. Les conséquences de l'IRC et leur prise en charge

Le rein est un organe vital. Ses rôles dans l'organisme sont l'excrétion des déchets azotés, le maintien de l'homéostasie (hydroélectrique, acido-basique) et une fonction endocrinienne avec synthèse hormonale. Les deux premières fonctions sont assurées par la production d'urine.

Les conséquences de l'IRC sur l'homéostasie du milieu intérieur sont nombreuses. Nous présenterons l'urémie, le syndrome général associé à l'IRC, ainsi que les principaux éléments du traitement médicamenteux.

Enfin, les conséquences de l'IRC sur le système immunitaire feront l'objet d'un développement particulier. En effet, nous proposons de corriger ces dysfonctions immunitaires par une supplémentation en zinc. Nous les détaillerons afin de pouvoir les comparer aux effets du zinc ultérieurement.

a. L'urémie

Le défaut de fonction rénale entraîne l'accumulation de toxines urémiques. On désigne par le terme « urémie » le syndrome clinique associé à l'accumulation de ces toxines.

Une toxine urémique est une substance dont la concentration augmente en cas d'insuffisance rénale et dont la concentration élevée est responsable d'un effet toxique spécifique. Une centaine de ces substances a été identifiée. L'urée est la première de ces substances à avoir été identifiée. Elles sont classées selon leur poids moléculaire (Vanholder, 2003) :

- l'eau et les molécules hydrosolubles : ions (proton, potassium, phosphate...), déchets du catabolisme tels que l'urée, la créatinine, l'oxalate, l'acide urique, etc...

- les molécules de taille moyenne : peptides tels que la parathormone (PTH), le facteur D du complément, la β 2-microglobuline, des cytokines telles que l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-1 β (IL-1 β), le tumor necrosis factor- α (TNF- α),

- les molécules liées aux protéines : l'homocystéine, la leptine, la mélatonine, etc...

Les signes cliniques généraux sont l'asthénie, la rétention hydro-sodée, l'anorexie, le dégoût de la viande, le prurit. Les urines se raréfient, le patient présente une oligourie (diminution de la production d'urine) voire une anurie (CUEN, 2014).

Les principales anomalies associées à cette maladie sont une hypertension artérielle et des troubles cardio-vasculaires, des troubles du métabolisme phosphocalcique, une acidose métabolique, une hyperkaliémie, une anémie et une dénutrition.

b. Médication de l'insuffisance rénale

En dehors du traitement de suppléance, certaines conséquences de l'insuffisance rénale peuvent être traitées de façon médicamenteuse. En fonction des besoins du patient, le traitement peut comprendre :

- pour la rétention hydro-sodée et l'hypertension artérielle : un diurétique de l'anse, soit le furosémide à forte dose (jusqu'à 500 mg/j) et un bloqueur du système

rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA-II),

- pour les perturbations du métabolisme phosphocalcique : une supplémentation orale en calcium, une supplémentation en vitamine D₃, un chélateur permettant de diminuer l'absorption de phosphate comme le sévélamer (Renvela®), Renagel®),

- pour l'acidose métabolique : du bicarbonate de sodium,

- pour l'hyperkaliémie : une résine échangeuse d'ions permettant de diminuer l'absorption de potassium : le sulfonate de polystyrène sodique (Kayexalate®) ou calcique (Resikali®),

- pour l'anémie : un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), une supplémentation en sels de fer.

Le traitement médicamenteux comprend donc plusieurs supplémentations en nutriments (fer, calcium, vitamine D₃). Elles sont nécessaires à la correction des perturbations hormonales dans le contexte de l'insuffisance rénale, y compris chez les patients dont le statut nutritionnel est satisfaisant.

c. Dénutrition

La dénutrition protéino-énergétique est fréquente chez l'insuffisant rénal chronique. Il s'agit d'un fort indicateur de risque de mortalité. Les critères diagnostiques sont cliniques et biologiques. On retrouve des taux d'albumine, de pré-albumine et de cholestérol abaissés, une sarcopénie (perte de masse musculaire) et une perte de masse corporelle (NKF KDOQI, 2000). Cette dénutrition est

multifactorielle et liée à une diminution des ingesta alimentaires et à une augmentation du catabolisme.

L'IRC est une maladie anorexigène. L'anorexie est liée à l'urémie et au dégoût de la nourriture qu'elle entraîne. Il s'agit d'une adaptation de l'organisme à l'accumulation de toxines provenant du métabolisme des protéines (KDOQI, 2006). L'inflammation et la rétention de cytokines anorexigènes (IL-1 β , IL-6, TNF- α) entraînent une anorexie inflammatoire. Le patient présente aussi une rétention de la leptine, l'hormone de la satiété. De plus, des régimes diététiques sont prescrits, avec des apports contrôlés en sel, en phosphore, en potassium, en protéides, en sucre (si diabète), en lipides (si risques cardiovasculaires associés). S'ajoutent les facteurs de risque liés à l'âge : le statut socio-économique, les capacités mentales et le degré de dépendance, la polymédication, l'état de la denture, les hospitalisations répétées...

Les causes de pertes nutritionnelles sont l'acidose métabolique, l'inflammation chronique, le stress oxydant, la déperdition de nutriments lors de la dialyse (Société de Nutrition et de Diététique de langue Française, 2001).

Par ailleurs, il existe chez le patient dialysé une relation entre la malnutrition, l'inflammation et l'athérosclérose que l'on nomme le syndrome MIA (malnutrition-inflammation-atherosclerosis) (Zyga *et al.*, 2011).

Les patients peuvent bénéficier de consultations avec un diététicien et, si besoin, d'une prise en charge nutritionnelle.

Cette dénutrition protéino-énergétique s'accompagne de carences en micronutriments (vitamines et minéraux). Les études menées sur les apports alimentaires en vitamines et minéraux ont montré des apports inadéquats chez les patients dénutris mais aussi chez les patients considérés comme bien nourris (Martín-del-Campo *et al.*, 2012). Les patients dialysés ont donc des besoins nutritionnels spécifiques.

d. L'immunodépression

Les dysfonctions immunitaires liées à l'urémie revêtent deux aspects. D'une part, il existe une dépression immunitaire avec une faible réponse à la vaccination et une sensibilité aux infections. En effet, les infections, à l'origine de 20% des décès, sont considérées comme la deuxième cause de mortalité (Vaziri *et al.*, 2012). D'autre part, on observe une hyper-activation du système immunitaire marquée par une inflammation systémique chronique. De nombreuses études ont été menées sur les perturbations du système immunitaire liées à l'urémie et à la dialyse. Ces perturbations concernent la prolifération, le fonctionnement, la différenciation et l'apoptose des cellules du système immunitaire inné et adaptatif. L'urémie a des effets différents sur les lignées cellulaires. Les cellules de la lignée myéloïde sont présentes en surnombre alors que les cellules de la lignée lymphoïde sont diminuées en nombre et en fonction.

Les dysfonctions du système immunitaire inné observées sont :

- une augmentation générale des monocytes circulants, une activation chronique avec surexpression des intégrines de surface, une production accrue de cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-10) et d'espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species ROS), mais des capacités de phagocytose diminuées. De plus, les monocytes sont moins réactifs aux stimuli, au lipopolysaccharide (LPS) notamment (Kato *et al.*, 2008 ; Ludański et Nowak, 2012). Ceci peut être lié à une modification de l'expression du récepteur Toll-like 4 (TLR-4), principal récepteur au LPS, cette expression se trouvant diminuée (Ando *et al.*, 2006 ; Koc *et al.*, 2011) ou augmentée (Gollapudi *et al.*, 2010) selon les auteurs,

- une déplétion et une dysfonction des cellules dendritiques (CD),

- une activation spontanée des polynucléaires neutrophiles (PNN) avec dégranulation, augmentation de la production de ROS, ainsi qu'une diminution des capacités de migration et de phagocytose et une augmentation de l'apoptose,

- une activation du système du complément (Kato *et al.*, 2008) avec une rétention des fractions C3 et C4 (Bozalioğlu *et al.*, 2005).

De même, la maladie affecte les constituants du système immunitaire adaptatif. Les lymphocytes T (LT) sont les cellules du système immunitaire les plus étudiées chez les insuffisants rénaux. On observe :

- une déplétion de LT naïfs et LT mémoire, une augmentation du taux de lymphocytes T helper 1 (Th1) et du ratio Th1/Th2, un vieillissement prématuré du compartiment des lymphocytes T avec un âge immunologique avancé de 20 ans par

rapport à l'âge du patient (Meijers *et al.*, 2014). La production d'IL-2 et les capacités de prolifération des LT sont diminuées. Il existe une déplétion et une inhibition de l'activité anti-inflammatoire des lymphocytes T régulateurs (Treg). Les études divergent sur les variations du ratio de LT CD4+/CD8+. On observe une réduction (Vaziri *et al.*, 2012) ou une augmentation (Bozalioglu *et al.*, 2005) de ce ratio, qui semble remonter avec le traitement de suppléance (Chansritrakul *et al.*, 2004 ; Bozalioglu *et al.*, 2005).

- une lymphopénie B consécutive d'une part à une augmentation du taux d'apoptose et d'autre part à une altération de la maturation et de la différenciation des lymphocytes B transitionnels (Vaziri *et al.*, 2012).

De plus, l'insuffisance rénale chronique terminale est considérée comme une maladie inflammatoire chronique (Rieu, 2003). Les principales causes de cette inflammation sont la rétention et la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6) par l'activation du système immunitaire inné, les comorbidités (infections, diabète, athérosclérose), le stress oxydatif et le traitement par dialyse. En effet, lors de la dialyse, le sang est mis au contact de matériaux non-biologiques, ce qui active le système du complément. La présence des cytokines pro-inflammatoires provoque une atteinte de l'endothélium vasculaire (dysfonctionnement endothélial). Une surmortalité cardiovasculaire est associée à cet état inflammatoire chronique de bas grade. La prise en charge de l'inflammation urémique repose actuellement sur la dialyse, qui permet le retrait de cytokines, et le développement de membranes et solutions de dialyse biocompatibles (Machowska *et al.*, 2015).

Le stress oxydant est lié à la dialyse et au passage du sang sur les membranes, à l'activation des PNN, ainsi qu'à l'accumulation des produits de peroxydation lipidique, des produits terminaux de la glycosylation avancée (advanced glycation end products AGE) (Tbahriti *et al.*, 2014) et des produits de l'oxydation avancée des protéines (Rieu, 2003). L'activité des systèmes antioxydants est diminuée : le taux sérique de superoxyde dismutase (SOD), première enzyme anti-oxydante de l'organisme, est significativement abaissé chez les patients aux stades terminaux de l'IRC (Tbahriti *et al.*, 2014).

En résumé, l'urémie affecte les fonctions de présentation d'antigène des cellules dendritiques et des macrophages, augmente la production de ROS, diminue les capacités de phagocytose, diminue la réactivité face aux antigènes. Elle induit une diminution de l'immunité humorale dans la réponse aux infections et à la vaccination ainsi qu'une sénescence de l'immunité à médiation cellulaire (Figure 1). Les déficits de la phagocytose facilitent la survenue d'infection à bactéries extracellulaires pyogènes (staphylocoques, streptocoques). L'inflammation et le stress oxydant sont associés à l'athérosclérose et aux maladies cardio-vasculaires.

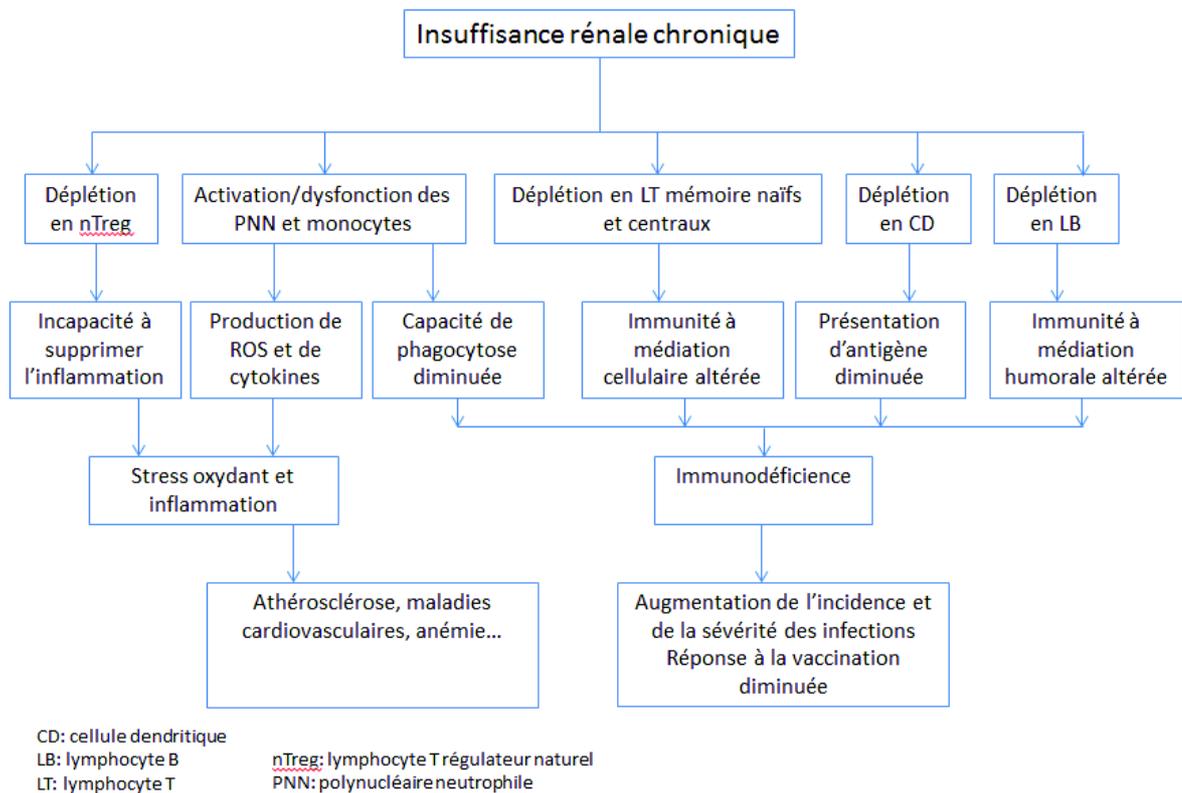


Figure 1 : Schéma récapitulatif de l'impact de l'IRC sur les acteurs de l'immunité innée et adaptative et leurs conséquences (source : d'après Vaziri *et al.*, 2012)

3. Conclusion

Les conséquences de l'IRC sur l'homéostasie du milieu intérieur sont nombreuses. Le traitement médicamenteux permet de rééquilibrer en partie la rétention hydro-sodée, l'hyperkaliémie, l'acidose, l'anémie et les troubles du métabolisme phosphocalcique. Toutefois, lorsque la fonction rénale est profondément altérée, un traitement de suppléance permet d'assurer une homéostasie compatible avec la vie. La décision du moment d'introduction de celui-ci dépend de la fonction rénale, de la tolérance du patient à l'urémie, de son état clinique...

La transplantation rénale est le traitement de suppléance le plus efficace. Elle permet la reprise d'une diurèse, la correction des troubles associés à l'IRC et l'allongement de l'espérance de vie. Cependant, tous les patients n'ont pas accès à la greffe. Tout d'abord, il existe une pénurie d'organe et environ 10 000 personnes sont en attente de greffe. De plus, il s'agit d'un choix thérapeutique dont la balance bénéfice/risque doit être évaluée pour chaque patient. Les patients trop fragiles pour supporter l'opération et le traitement post-greffe ne peuvent pas être inscrits sur liste d'attente.

Les deux modalités de dialyse, hémodialyse et dialyse péritonéale, sont des techniques d'épuration extra-rénale. Elles permettent de retirer les toxines urémiques accumulées par l'absence de filtration rénale, de rééquilibrer les concentrations en ions et d'ôter l'eau en excès dans l'organisme.

L'hémodialyse est la principale technique de dialyse puisqu'elle concerne plus de 90% des dialysés en France. L'épuration du sang est réalisée par le passage en circulation extracorporelle du sang dans un dialyseur (rein artificiel).

Il existe de multiples contraintes techniques à l'hémodialyse et, bien qu'il soit possible de dialyser à domicile, le patient se rend le plus souvent dans un centre. La durée de dialyse hebdomadaire recommandée est de 3 fois 4 heures. Les effets secondaires de l'hémodialyse sont nombreux. Les plus fréquents sont la fatigue, les malaises, l'hypotension, le prurit et les crampes (CUEN, 2014).

La dialyse péritonéale, autre traitement de suppléance, se positionne comme une alternative à l'hémodialyse, chez les patients en attente de greffe ou non. Une petite minorité de patients bénéficie de cette méthode qui a pourtant l'avantage de pouvoir être pratiquée à domicile.

II. La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale (DP) est une technique d'épuration du sang utilisant le péritoine comme membrane d'échange. Le péritoine est une membrane semi-perméable d'une surface comprise entre 0,5 et 2 m². Il est composé d'un feuillet pariétal (10% de la surface totale) et d'un feuillet viscéral qui entoure les viscères (Figure 2).

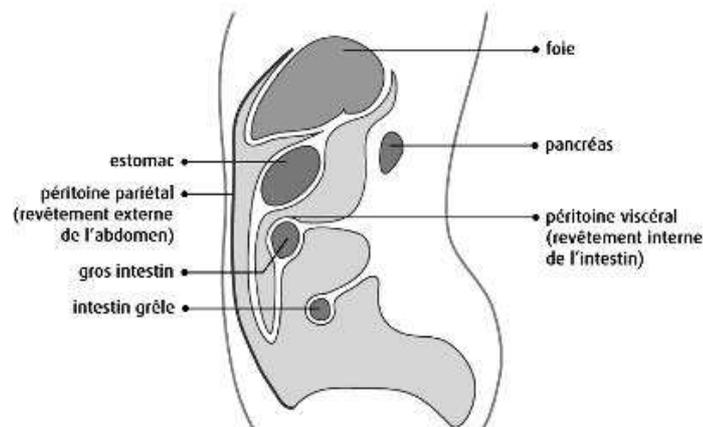


Figure 2 : Le péritoine (source site cancer.ca)

Pour pratiquer la dialyse, un cathéter est implanté chirurgicalement dans la cavité péritonéale au niveau du cul-de-sac de Douglas (Figure 3).

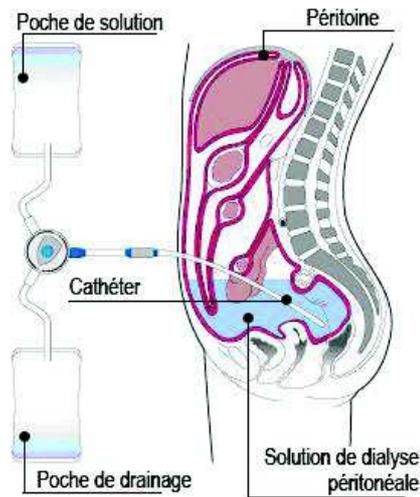


Figure 3 : La dialyse péritonéale (source site e-monsite.com)

Le site d'émergence du cathéter se situe au niveau de l'abdomen, à quelques centimètres du nombril (Figure 4), ou très exceptionnellement au niveau thoracique.



Figure 4 : Le cathéter (source site renaloo.com)

Le cathéter permet l'introduction d'un dialysat (infusion) laissé en place plusieurs heures (phase de stase), puis ce dialysat est drainé. La cavité péritonéale

n'étant jamais laissée vide, l'échange commence par un drainage du dialysat usagé, appelé effluent (Figure 5).

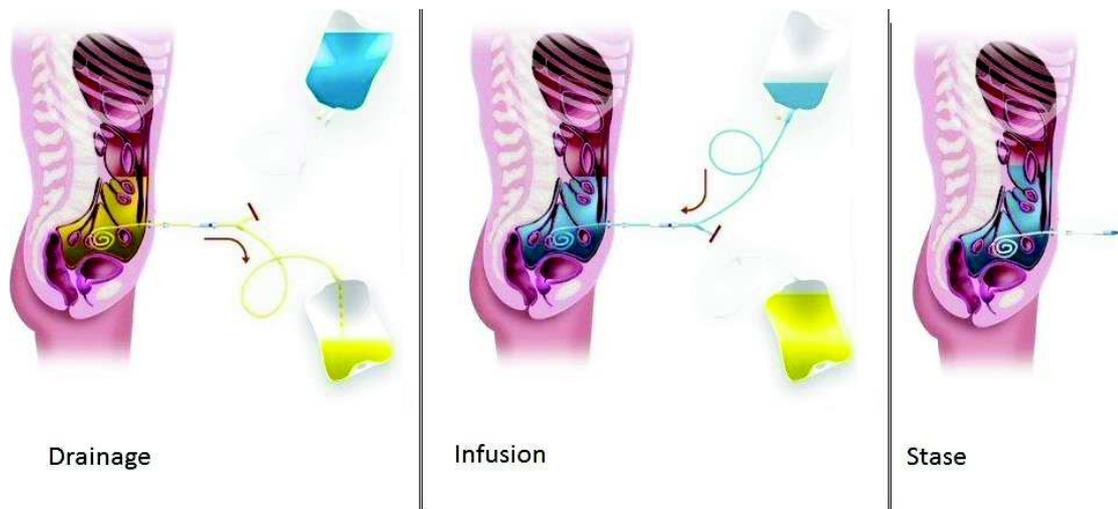


Figure 5 : Les échanges en dialyse péritonéale (source site Baxter.in)

Les solutions de dialyse, ou dialysats, sont composées de glucose, bicarbonate, lactate, sodium, calcium, magnésium, chlorure. Il en existe plusieurs sortes selon leur force de pression ionique et osmotique. Deux phénomènes régissent les échanges : la diffusion et l'osmose.

La diffusion permet l'élimination des petites molécules (électrolytes et déchets métaboliques). Celles-ci diffusent de la circulation vers le dialysat selon leur gradient de concentration et sont retirées lorsque l'effluent est drainé. Contrairement à l'HD, les protéines plasmatiques passent vers le dialysat. Ainsi, la DP entraîne des pertes protéiques (acides aminés, albumine) de l'ordre de 6 grammes par jour (Lobbedez *et al.*, 2003).

L'osmose permet le retrait d'eau, que l'on nomme aussi ultrafiltration (UF). Les principaux agents osmotiques utilisés sont le glucose à différentes concentrations et l'icodextrine, un polymère de glucose non absorbé. Les poches d'effluent sont pesées afin de faire un bilan des entrées et des sorties d'eau (CUEN, 2014 ; Ellam et Wilkie, 2015).

La DP se pratique à domicile, de façon autonome ou avec l'assistance d'un tiers. Le patient doit être formé aux manipulations qui doivent être réalisées de façon stérile.

Il existe deux protocoles de prise en charge (HAS, 2007) :

- la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). En journée, le patient gère ses échanges de façon manuelle (Figure 6). Les échanges sont quotidiens. La contrainte pour le patient est de 20 à 30 min quatre fois par jour pour les changements de poches,

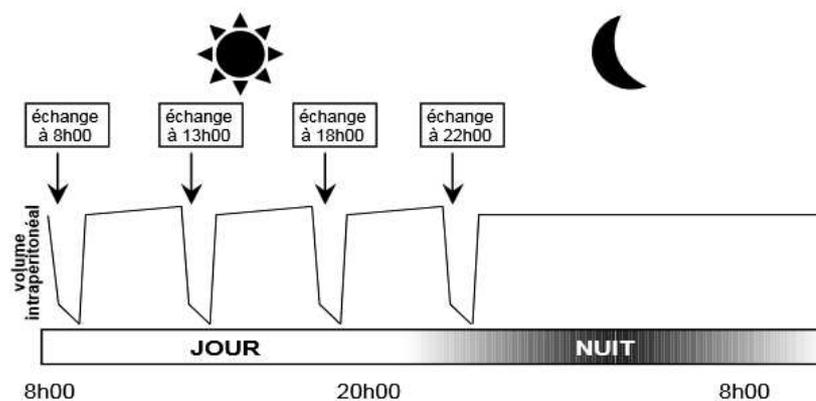


Figure 6 : Exemple d'une stratégie de DPCA (source HAS, 2007)

- la dialyse péritonéale automatisée (DPA), réalisée durant la nuit (Figure 7). Les influx et efflux sont gérés par une machine : le cycleur. L'automatisation permet de programmer avec précision les paramètres de dialyse : volumes, durée.

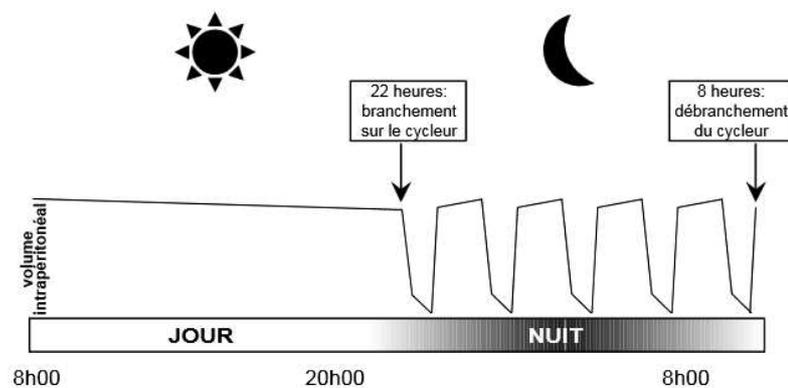


Figure 7 : Exemple de stratégie d'une DPA (source HAS, 2007)

Pour évaluer la bonne épuration du sang, on utilise l'index Kt/V . Il s'agit d'un critère de qualité qui détermine la « dose de dialyse » reçue, où K représente la clairance de l'urée, t le temps de dialyse et V le volume de distribution de l'urée. La dose de dialyse hebdomadaire (Kt/V) doit permettre une clairance de la créatinine minimale de 45L/semaine, soit environ 4,5 mL/min. Le patient est en « sous-dialyse » si cet objectif n'est pas atteint

Les avantages de la dialyse péritonéale sur l'hémodialyse sont nombreux. Le principal est qu'elle peut se faire à domicile et offre une meilleure autonomie au patient. La technique est mieux tolérée avec moins d'effets secondaires. De plus, elle permet un meilleur contrôle hémodynamique, une diminution des épisodes d'hyperkaliémie et un meilleur contrôle de l'anémie (HAS, 2007).

Cependant, cette technique est moins efficace que l'HD et le patient doit être formé et indépendant. Il existe des contre-indications : hernies abdominales et antécédent de chirurgie abdominale lourde (risque d'éventration), obésité morbide, habitat insalubre. De plus, le passage de protéines à travers le péritoine entraîne une perte nutritionnelle. Par ailleurs, le risque infectieux lié au cathéter est élevé. La péritonite constitue la principale complication de cette technique. En dehors des péritonites, les complications à long terme sont l'inflammation, la fibrose de la membrane péritonéale ainsi que la très rare mais redoutable sclérose péritonéale encapsulante (HAS, 2007).

En 2016, la survie médiane de la technique est de moins de 30 mois. Les causes d'arrêt sont le décès, le transfert en HD, la transplantation, l'arrêt volontaire (vers des soins palliatifs) et la reprise de diurèse. Parmi les causes de transfert en HD liées à la méthode, on trouve en premier lieu une sous-dialyse et en seconde cause les péritonites (RDPLF, 2016). La sous-dialyse est due à une défaillance de l'ultrafiltration et à une diminution des échanges ioniques. En effet, la membrane péritonéale subit des altérations modifiant sa perméabilité. En France, 21% des patients n'atteignent pas la dose de dialyse recommandée (REIN, 2012). Les péritonites sont aussi responsables de 4,2 % des décès (RDPLF, 2016) et sont considérées comme un facteur « contribuant » dans 16% des décès survenant en DP (Akoh, 2012).

Le choix d'une modalité de traitement dépend évidemment du patient : son état de santé (corpulence, comorbidité), son âge, son niveau de dépendance, sa fonction rénale résiduelle (HAS, 2007). L'hémodialyse et la dialyse péritonéale sont des

traitements contraignants impactant la qualité de vie du patient (HAS, 2007). Cependant, de nombreux patients n'ont pas accès à la greffe compte-tenu de leur état de santé. Ainsi, plus de la moitié (58%) des patients en DP sont non transplantables (RDPLF, 2016).

Il n'a pas été démontré de différence de survie et de qualité de vie entre l'HD et la DP. Toutefois, lorsqu'une information sur les deux techniques est délivrée au stade pré-dialyse, et en l'absence de contre-indication, les patients expriment une préférence pour la DP. De plus, les patients pratiquant la DP sont attachés à cette technique et la quasi-totalité (97,8%) exprime « une inquiétude à l'idée de changer de traitement », c'est-à-dire un transfert en HD (Habib *et al.*, 2017).

Dans ce document bibliographique, nous nous sommes intéressés à la principale complication de la DP : la péritonite. En plus d'être douloureuse, la péritonite est une cause de décès et de défaillance de la technique. Elle participe à une autre complication de la DP : la fibrose, qui est une altération quasiment inéluctable de la membrane péritonéale liée à la modification des cellules résidentes.

Ces deux complications sont responsables de difficultés aux échanges, d'une perte d'ultrafiltration et, au final, de la défaillance de la méthode de dialyse.

III. La péritonite

La péritonite est la principale complication de la DP et la première cause d'échec de la méthode (Akoh, 2012 ; Recorbet *et al.*, 2015). La prévention et la prise en

charge de cette complication font l'objet de nombreuses études ainsi que de recommandations.

1. Epidémiologie

Les recommandations sont de ne pas dépasser un épisode tous les 18 mois soit moins de 0,67 épisode par patient-année (Li *et al.*, 2010). Cependant, on observe d'importantes variations selon le pays et le centre de traitement, avec des taux rapportés dans la littérature entre 0,24 et 1,66 épisode par patient-année (Akoh, 2012). Ces différences, y compris entre centres d'un même pays, peuvent s'expliquer par des variations dans l'apprentissage de la technique au patient, dans les protocoles de prévention des infections et dans l'enregistrement des épisodes infectieux (Piraino *et al.*, 2011).

En France métropolitaine, le taux global est d'un épisode tous les 37 patients-mois soit 0,32 épisode par patient-année. Ces taux sont bien en dessous des recommandations et sont stables depuis plusieurs années. Le pourcentage de décès lié à une péritonite est de 2 à 4%. Ce taux reste stable lui aussi depuis 2008 (RDPLF, 2016).

Enfin, l'International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) recommande un taux de patients indemnes de péritonite dans l'année de 80%. En effet, un petit nombre de patients est responsable de la plupart des épisodes.

2. Aspects cliniques

En DP, une infection peut se déclarer à trois niveaux :

- soit sur le site d'émergence du cathéter, on observe alors une rougeur cutanée et un écoulement,
- soit au niveau du tunnel sous-cutané, avec écoulement purulent par l'orifice,
- soit dans la cavité péritonéale, il s'agit alors d'une péritonite.

Cliniquement, la péritonite se caractérise par des douleurs abdominales, de la fièvre, un drainage difficile, un dialysat trouble (impossibilité de lire à travers les lettres d'un journal) (Figure 8) et la présence de fibrine. Les critères diagnostiques d'une péritonite infectieuse comportent au moins deux des critères suivants : un liquide de dialyse trouble, une numération cellulaire supérieure à 100 leucocytes/mm³ dont 50% de polynucléaires neutrophiles, ou une identification d'un germe (examen direct ou en culture) (RDPLF, 2016). Dans ce contexte, la dialyse est moins efficace. La perte d'UF est liée à la dissipation trop rapide du gradient osmotique causée par l'inflammation, la vasodilatation et l'augmentation du transport du glucose. Le traitement repose sur une antibiothérapie empirique par voie péritonéale (Ellam et Wilkie, 2015).



Figure 8 : Dialysat clair (à gauche) et dialysat trouble (à droite) (source site RDPLF.org)

3. Etiologies

Les étiologies des péritonites sont :

- la contamination par voie intraluminale par défaut d'asepsie et par contamination manuportée lors des changements de poches. Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente dont les agents causaux sont les micro-organismes cutanés et environnementaux dont les Staphylocoques à coagulase négative (CoNS) tels que *Staphylococcus epidermidis*,
- l'apport de bactéries par voie périluminale c'est-à-dire *via* une infection du cathéter (tunnel ou émergence). Les agents causaux sont les Staphylocoques avec *Staphylococcus aureus*, et *Pseudomonas aeruginosa*,
- les contaminations par translocation digestive des bactéries intestinales. En effet, des troubles digestifs (constipation et diarrhée), une perforation digestive, une inflammation intestinale (diverticulite, cholécystite), une coloscopie sont des évènements à risque de passage de micro-organismes vers le péritoine. Les agents

causals sont les entéroques, les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* et *Proteus sp.*) et les *Candida sp.*,

- les contaminations hématogènes avec bactériémies à streptocoques et à staphylocoques. On sait que les procédures dentaires, les abcès dentaires et même une dentition en mauvais état peuvent mener à une péritonite,

- les sources gynécologiques car les trompes utérines aboutissent dans le péritoine par l'ostium péritonéal. Les micro-organismes retrouvés sont les streptocoques, les *Candida sp.* et les bacilles à Gram négatif (Piraino *et al.*, 2011).

Au final, les agents causals les plus fréquemment mis en évidence sont les staphylocoques (45 à 60%) et les bacilles à Gram négatif (25 à 30%).

4. La prévention

La réduction des risques d'infections liées à la DP fait l'objet de propositions de la part de l'ISPD. Ces recommandations s'appuient sur quatre grands domaines : la « main d'œuvre » (patient, équipe soignante), le matériel (cathéter, système de connexions, solutions de dialyse), la méthode (procédure de changement de poches, antibiothérapie) et le contexte (facteurs de risque). Nous allons donner les principaux éléments de prévention ayant permis de réduire significativement le risque d'infection.

a. L'éducation du patient

Les méthodes et le programme d'apprentissage du patient influent sur le risque d'infection. En effet, le patient est formé aux procédures de connexions et de

déconnexions, à la toilette de l'émergence du cathéter (soins de l'émergence), aux techniques d'asepsie (lavage des mains, port du masque), à la reconnaissance des complications et des risques de contamination... Cette étape d'éducation est primordiale car les erreurs de manipulations et le défaut d'asepsie sont les principales causes d'infections à staphylocoques. La non-compliance aux protocoles de changement de poches est associée à un taux plus élevé de péritonite. L'ISPD suggère un réentraînement du patient après une hospitalisation, un épisode infectieux, lors d'une perte d'acuité visuelle ou de dextérité et systématiquement tous les ans.

b. Le matériel

Les systèmes à double poche à connexion en Y, dans lesquels la poche de solutés et la poche de drainage sont reliées, ont démontré leur efficacité comparativement aux systèmes à une poche. Ce système permet de réaliser à la suite la purge de l'effluent et l'instillation du dialysat avec une seule manipulation de connexion-déconnexion (Figure 9).

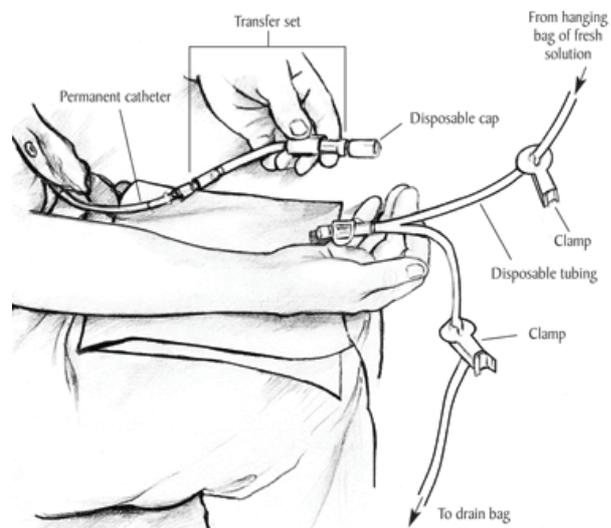


Figure 9 : Système à double poche (source : site niddk.nih.gov)

Une stérilisation intraluminale des systèmes de connexion peut être réalisée grâce aux systèmes d'aide à la manipulation qui délivre un rayonnement germicide (système UV-flash) (Figure 10).



Figure 10 : Système UV-flash Baxter (source : La dialyse péritonéale, Catherine Allard, slideplayer.fr)

Concernant les solutions de dialyse, l'ISPD ne formule pas de choix dans ses recommandations de novembre 2011. L'agent osmotique utilisé (glucose, icodextrine ou acides aminés) n'influence pas le taux d'infection (Cho *et al.*, 2014).

c. La technique

Dans ses recommandations, l'ISPD rappelle les principaux éléments concernant les procédures de connexions et les risques de péritonites. Le perçage de la poche de dialyse présente un risque de contamination du système. La purge (flush) du système entre le drainage et l'injection a démontré une diminution du risque de contamination. Les soins de l'émergence ayant pour but de prévenir l'infection du cathéter reposent sur une toilette quotidienne à l'eau et au savon ou avec un agent antiseptique.

Une antibioprophylaxie préopératoire à la pose du cathéter permet de diminuer très significativement le risque d'infection précoce. En routine, l'application quotidienne d'un topique antibiotique à la mupirocine au niveau de l'émergence a démontré une réduction des infections à *Staphylococcus aureus*. L'application intranasale, dans le cadre de l'éradication du portage nasal de *S. aureus*, a démontré une diminution des infections du cathéter mais pas des péritonites. Une antibioprophylaxie doit aussi être mise en place lors des actes médicaux à risques infectieux : chirurgies dentaires, coloscopie et polypectomie, hystérocopie, biopsie colique et endométriale, accouchement par voie basse...

d. Le contexte

D'après la revue de Kerschbaum *et al.* (2012), les facteurs de risque de survenue d'une péritonite peuvent être divisés entre facteurs modifiables et facteurs non-modifiables. Les facteurs non-modifiables sont l'appartenance ethnique, le statut socio-économique, l'âge, le genre féminin, les comorbidités : l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, la maladie rénale causale. La présence d'une fonction rénale résiduelle (FRR) est un facteur protecteur. Cette protection pourrait être due au meilleur statut nutritionnel conféré par la FRR.

Les facteurs modifiables sont le surpoids, le tabagisme actif, l'hypokaliémie, la prise d'immunosuppresseurs, la malnutrition notamment l'hypoalbuminémie, des facteurs psycho-socio-économiques : dépression, illettrisme, niveau d'éducation, le choix du patient et la façon dont le patient arrive en DP, avec un risque plus élevé chez le patient contraint. La supplémentation en vitamine D activée est un facteur protecteur. L'ISPD recommande de traiter en particulier l'hypoalbuminémie, la dépression et la carence en vitamine D. En effet, la supplémentation en vitamine D₃ activée a bien montré son efficacité (risque relatif réduit de 80%, *hazard ratio* de 0,2 ; IC₉₅=[0,06 ;0,64], p=0.007) (Rudnicki *et al.*, 2010).

5. Evolution du taux de péritonites : un plateau est atteint

Inventée à la fin des années 1970, la technique de dialyse péritonéale a connu des améliorations techniques, notamment des systèmes de connexions, permettant de réduire les risques infectieux et d'augmenter la durée de vie du traitement. La

prévention des péritonites repose aujourd'hui essentiellement sur la diminution des contaminations microbiennes. L'application des protocoles de changement de poche et des règles d'hygiène par le patient ainsi que l'éradication du portage de *S. aureus* au niveau de l'orifice de sortie en sont les principaux éléments (Recorbet *et al.*, 2015). Cependant, cette approche montre sa limite. En effet, l'évolution des taux de péritonite, après des progrès marqués au cours des deux premières décennies, atteint depuis plusieurs années un plateau. Par exemple, l'expérience de l'Academic Medical Center d'Amsterdam (Pays-Bas), entre 1979 et 2010, fait état d'une forte amélioration du taux de péritonite dans la première décennie suivie d'un plateau depuis le début des années 1990 (Figure 11) (van Esch *et al.*, 2014).

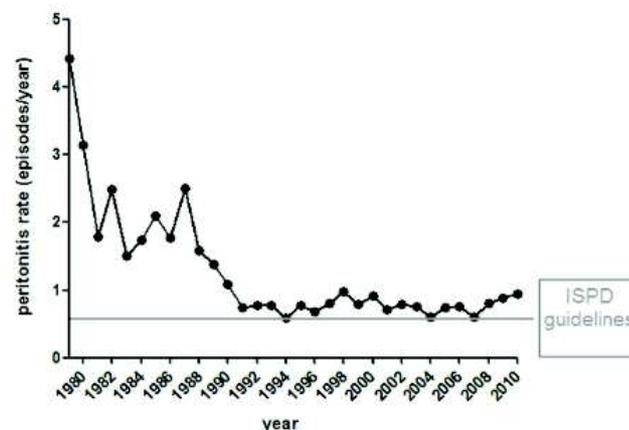


Figure 11 : Incidence annuelle des péritonites de l'Academic Medical Center d'Amsterdam (source van Esch *et al.*, 2014)

A l'opposé, l'expérience de l'hôpital San Vicente de Paùl de Medellin (Colombie), entre 1981 et 2008, montre un taux de péritonite inchangé au cours de ces trois décennies (Figure 12).



Figure 12 : Incidence annuelle des péritonites de l'hôpital San Vicente de Paùl de Medellín (source Nieto-Ríos *et al.*, 2014)

Les auteurs colombiens expliquent cette absence d'amélioration par l'évolution dans la sélection des patients. En effet, au début de la pratique, les patients étaient soigneusement sélectionnés : jeunes et sans comorbidité. L'absence de couverture sociale ne permettait l'accès aux soins qu'aux catégories socioéconomiques élevées. Avec l'arrivée de la sécurité sociale en Colombie en 1993, les services de soins se sont étendus à l'ensemble de la population. La DP a pu être proposée avec des critères d'admission moins stricts concernant l'âge, les comorbidités et la strate sociale (Nieto-Ríos *et al.*, 2014).

L'historique de ce centre montre combien les facteurs de risque peuvent influencer sur le devenir du patient en traitement et replace l'état de santé du patient au centre de la problématique du risque infectieux. On peut ainsi supposer que, face à une population vieillissante, l'entrée en DP de patients de plus en plus fragiles contre-balance les moyens mis en œuvre par les centres dans la lutte contre les infections.

6. Conclusion

La péritonite est la complication la plus fréquente de la DP. Elle est liée à la contamination de la cavité péritonéale par des microorganismes *via* le cathéter. Toutefois, des facteurs individuels, comme la dénutrition, augmentent le risque infectieux.

Par ailleurs, les péritonites sévères et prolongées conduisent à des altérations structurelles et fonctionnelles de la membrane, ce qui participe au processus profibrotique. En effet, la fibrose, dont le mécanisme physiopathologique repose sur une modification phénotypique des cellules résidentes, est une complication quasiment inéluctable de la DP.

IV. La fibrose

La fibrose est une lésion du tissu conjonctif définie par l'augmentation des constituants fibrillaires de la matrice extracellulaire (MEC) dans un tissu ou un organe. Elle est détectée chez la moitié des patients après un an de DP et chez 80% après deux ans (Yung et Chan, 2012). A long terme, la DP entraîne une fibrose de la membrane dont les deux étiologies majeures sont la bioincompatibilité des solutions et les épisodes infectieux.

1. Aspects histologiques

Histologiquement, la membrane péritonéale est composée d'une monocouche de cellules mésothéliales, le mésothélium, et d'une couche sous-mésothéliale

comprenant du tissu conjonctif, des capillaires sanguins et lymphatiques. Les cellules mésothéliales (CM) ressemblent à des cellules épithéliales mais proviennent du mésoderme. Elles sont polarisées et présentent des microvillosités. Elles peuvent produire diverses substances comme des cytokines, des facteurs de croissance et une glycoprotéine, le cancer antigen 125 (CA 125) (Aguilera, 2013).

La fibrose de la membrane péritonéale se caractérise par la perte du mésothélium et l'épaississement de la couche sous-mésothéliale. Cet épaississement est présent avant même la mise sous dialyse, ce qui confirme le rôle de l'urémie (Witowski *et al.*, 2015). Cependant, il a clairement été montré que l'épaisseur de la couche sous-mésothéliale augmentait progressivement au cours de la DP, notamment dans le feuillet pariétal (Figure 13). Les préjudices causés à la couche mésothéliale sont tout d'abord contrebalancés par sa régénération mais avec le temps et la récurrence des péritonites, de nouveaux processus de réparation sont initiés. Le péritoine devient moins perméable et perd ses capacités d'épuration et d'ultrafiltration.

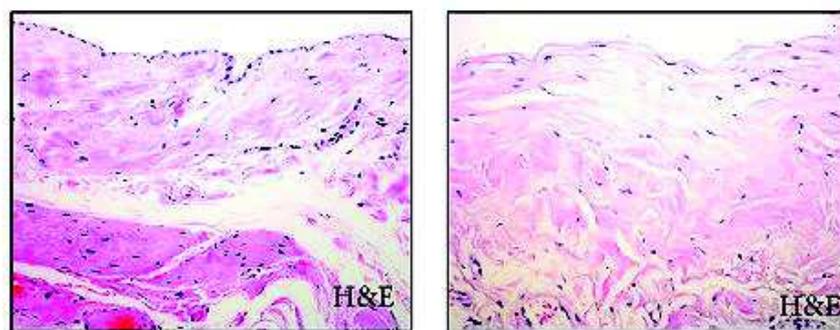


Figure 13 : Les modifications structurales de la membrane péritonéale durant la DP (à gauche : donneur sain, à droite : patient en DP) (d'après López-Cabrera, 2014)

La fibrose est liée à la reprogrammation phénotypique des cellules mésothéliales de la membrane péritonéale sous la commande des médiateurs en présence. La transition des cellules mésothéliales vers un phénotype mésenchymal de myofibroblaste est le principal processus physiopathologique de la fibrose de la membrane péritonéale au cours de la DP. Cette conversion est appelée transition épithélio-mésenchymateuse (epithelial-to-mesenchymal transition EMT), aussi nommée transition mésothélio-mésenchymateuse (MMT) lorsqu'elle concerne les cellules mésothéliales.

2. La transition épithélio-mésenchymateuse

La transition épithélio-mésenchymateuse correspond au passage d'un groupe de cellules épithéliales vers une forme mésenchymateuse. Ce phénomène s'observe durant des processus physiologiques comme l'embryogénèse et la cicatrisation, et des processus pathologiques comme la progression tumorale et la fibrose (Larriba *et al.*, 2016). Ici, les cellules mésothéliales acquièrent un phénotype de fibroblastes, cellules les plus communes du tissu conjonctif, caractérisées par l'expression de l'actine des muscles lisses (α -SMA). Au cours du changement de phénotype, l'expression de nombreux gènes est modifiée. On observe une diminution de l'expression des protéines de jonction. Par exemple, la perte d'E-cadhérine, principal composant des jonctions d'adhérence épithéliale, est une forte indication d'EMT. Ceci se traduit par la perte d'adhésion des cellules mésothéliales entre elles et la désorganisation de la monocouche du mésothélium. Les cellules mésothéliales

subissent un changement de polarité et une réorganisation du cytosquelette. Elles deviennent mobiles, produisent plus de matrice extra-cellulaire et envahissent le stroma sous-jacent (Figure 14).

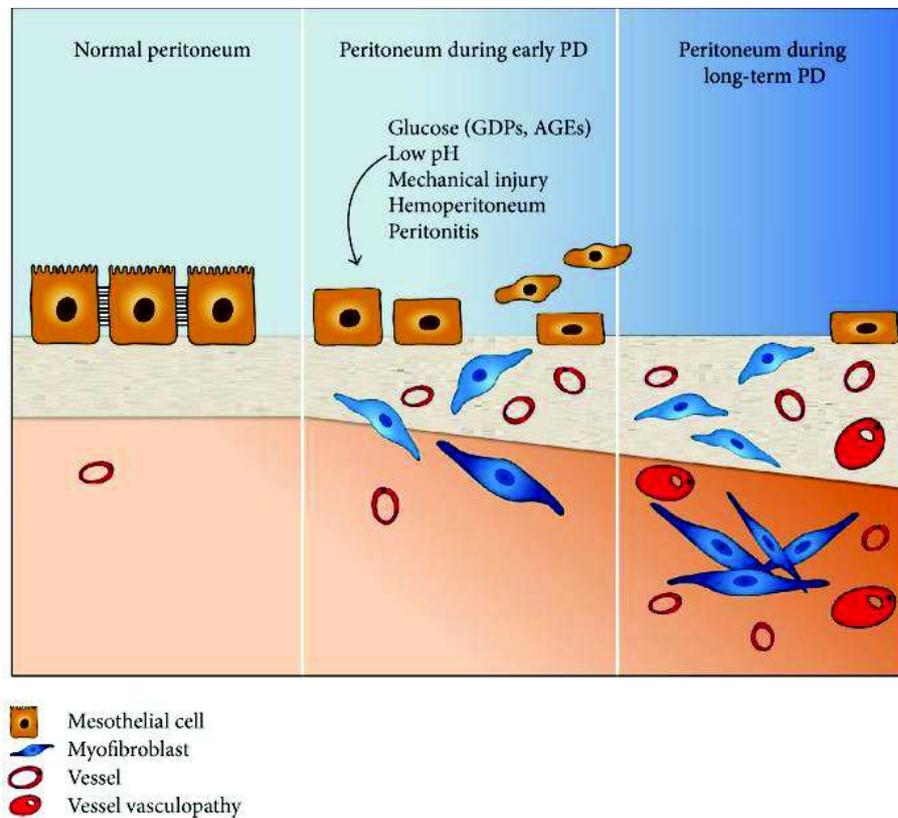


Figure 14 : Représentation de l'altération progressive du péritoine au cours de la DP (source : López-Cabrera, 2014)

Au dernier stade de leur transformation, ces cellules ont acquis des propriétés de synthèse qui vont contribuer à la détérioration de la membrane. Elles pourront synthétiser des composants de la matrice tels que la fibronectine et le collagène, ainsi que des facteurs inflammatoires, angiogéniques et profibrotiques. L'accumulation des composants de la MEC provoque un épaissement (Witowski *et al.*, 2015).

3. Les causes

Les facteurs physiques de ces altérations sont le pH acide et le stress osmotique. Les facteurs biomoléculaires sont l'urémie, l'inflammation aiguë et chronique et la présence de glucose et des produits de dégradation du glucose (PDG) produits lors de la stérilisation des solutions.

Ainsi, la présence des PDG augmente la formation de produits de la glycosylation avancée (Advanced glycation end-products AGEs) qui possèdent un récepteur membranaire (RAGE). Ces AGEs entraînent la formation du facteur de croissance transformant bêta-1 (transforming growth factor bêta-1 TGF- β 1) par les CM. Le TGF- β 1 est un facteur de croissance tissulaire, ubiquitaire dans l'organisme, présentant une activité cellulaire très diverse incluant la croissance, la prolifération, la différenciation et l'apoptose. Il participe aux grands processus physiopathologiques comme l'inflammation, la cicatrisation, la carcinogénèse...

De plus, les péritonites à répétition, sévères ou de longue durée entraînent une activation des cellules musculaires lisses péritonéales qui produisent des facteurs pro-fibrotiques dont le TGF- β 1 (de Lima *et al.*, 2013). La stimulation du TLR-4 par le LPS des bactéries à Gram négatif dans la cavité péritonéale participe, de plus, au mécanisme pro-fibrotique. En effet, chez les CM exposées au glucose, l'inhibition du TLR-4 atténue la production des marqueurs de l'EMT (TGF- β 1, α -SMA) (Strippoli *et al.*, 2016 ; Choi *et al.*, 2017).

De nombreux facteurs interviennent lors de l'EMT mais le TGF- β 1 est un médiateur clé (Witowski *et al.*, 2005, Aguilera, 2013, López-Cabrera, 2014).

4. Prévention de la fibrose

La principale approche dans la prévention de la fibrose péritonéale est l'utilisation de solutions à pH neutre et à bas taux de PDG : les solutions de dialyse biocompatibles. Ces solutions utilisent des poches bi-compartmentées avec un compartiment contenant une solution tampon et l'autre une solution acide de glucose et d'électrolyte. Le mélange des deux compartiments permet d'obtenir extemporanément la solution finale. Ce système permet d'éviter la formation des PDG lors de la stérilisation. Les études *in vitro* et sur l'animal ont montré que ces nouvelles solutions à pH neutre et à bas taux de PDG pouvaient créer moins de dommages sur la membrane péritonéale que les solutions conventionnelles (Balland, 2014).

5. Conclusion

Les mécanismes moléculaires impliqués dans la reprogrammation des CM au cours de la fibrose sont complexes et ne sont pas encore complètement élucidés. Cependant, on sait que le processus est réversible jusqu'à un certain point. Il est montré *in vivo* qu'à l'arrêt de la DP, les CM flottantes ayant perdu leur adhérence à la membrane peuvent recoloniser celle-ci et engager une inversion phénotypique (Larriba *et al.*, 2016). L'EMT et tous les mécanismes moléculaires impliqués sont autant de cibles thérapeutiques potentielles. Le blocage du TGF- β 1 est non-pertinent

à long terme car celui-ci possède des fonctions inflammatoires et immunologiques importantes. Par contre, les récepteurs membranaires (TLR-4, RAGE) et leurs voies de transduction peuvent être ciblés.

CHAPITRE II. STATUT DU ZINC CHEZ LE PATIENT EN DIALYSE PÉRITONÉALE

Les patients en insuffisance rénale chronique terminale sont sujets à la dénutrition et potentiellement à des carences en vitamines et minéraux. Par ailleurs, la pratique de la dialyse péritonéale expose le patient au risque de péritonite car le cathéter est une porte d'entrée infectieuse. Ces constatations nous ont amenés à réfléchir aux moyens d'aider le patient à se défendre contre les infections bactériennes dans le cadre de la prévention des péritonites.

L'hypoalbuminémie, reflet de la dénutrition, est un facteur de risque infectieux bien identifié mais difficile à traiter. On peut, en revanche, facilement corriger les carences en vitamines et minéraux liées à cette dénutrition *via* une supplémentation orale. Au cours de son exercice, le professeur Lobbedez a rencontré des patients souffrant de profondes carences en zinc et en sélénium et sujets à des péritonites à répétition.

Une recherche bibliographique préalable nous a révélé que le zinc était un oligo-élément essentiel, possédant des effets anti-inflammatoires et stimulants de l'immunité. Il est ubiquitaire et participe à de nombreuses fonctions biologiques comme la prolifération et la différenciation cellulaire. Alors que la plupart des oligo-éléments ont des fonctions métaboliques spécifiques, le zinc est nécessaire au métabolisme général.

Depuis plusieurs décennies, des auteurs ont émis l'hypothèse qu'une carence en zinc existait chez les urémiques et était associée à divers troubles. En effet, la carence en zinc n'est pas associée à un signe clinique ou biologique spécifique ; il est donc difficile de la diagnostiquer. En nous appuyant sur les données de la littérature scientifique, nous avons donc cherché à évaluer le statut du zinc chez les patients dialysés et à comprendre en quoi les insuffisants rénaux chroniques sont exposés au risque de carence, en particulier les patients en DP.

I. Généralités

Le zinc, sous la forme de son cation divalent Zn^{2+} , est l'oligo-élément le plus largement utilisé en biologie. On estime que le génome humain code environ 3000 protéines à zinc. Il est essentiel à la croissance, la fonction neurologique, la cicatrisation et l'immunocompétence.

1. Propriétés chimiques

Le zinc doit son ubiquité biologique à sa structure électronique. En effet, il ne participe pas aux réactions d'oxydo-réduction, ce qui le rend stable, mais possède des propriétés d'acide de Lewis (accepteur d'électron). Il peut former des liaisons avec les atomes d'azote, d'oxygène et de soufre. De plus, sa structure lui permet de complexer de nombreux ligands (eau, acides aminés) et de former des sphères de coordination allant de 2 à 8 atomes.

Ces nombreuses capacités de coordination, de géométrie et la variété des ligands qu'il peut complexer permettent au zinc d'avoir une large gamme de réactivité et de fonctions dans les organismes vivants (McCall *et al.*, 2000).

2. Rôles du zinc

Biologiquement, le zinc peut avoir trois rôles principaux différents : une fonction enzymatique, une fonction structurelle et un rôle de messenger.

Il participe à la fonction enzymatique en se liant aux acides aminés au niveau du site actif. Plus de 300 enzymes l'utilisent comme coenzyme ; il s'agit du seul métal rencontré dans chacune des six classes d'enzymes de la nomenclature (oxydoréductases, transférases, hydrolases,...).

Le zinc peut être un élément structurel. Par exemple, il stabilise les polymères d'insuline stockés dans les granules de sécrétion de cellule bêta. Les motifs «à doigts de zinc» sont des structures de reconnaissance interagissant le plus souvent avec les acides nucléiques, mais aussi les protéines et les lipides. Ils sont portés par les récepteurs nucléaires et environ mille facteurs de transcription (Figure 15).

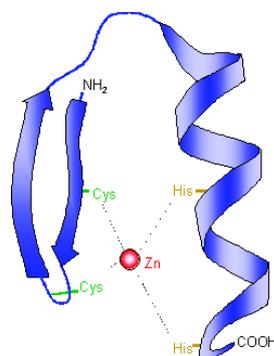


Figure 15 : Doigt de zinc (source site planet-vie.ens.fr)

Enfin, à l'instar du calcium, le zinc peut jouer un rôle de second messenger intracellulaire et participer à la transduction du signal. Il s'agit du seul métal de transition identifié comme régulateur cellulaire dans cette fonction. Il a aussi été montré un rôle de messenger extracellulaire dans la neurotransmission ainsi que dans la signalisation de type autocrine et paracrine (Prasad, 2013 ; Bonaventura *et al.*, 2015).

Au final, le zinc est un élément nécessaire à la synthèse d'ADN, à la transcription de l'ARN, à la division cellulaire et intervient dans la régulation de l'apoptose.

3. Métabolisme du zinc

a. Homéostasie

Le zinc est retrouvé dans tous les tissus corporels et toutes les sécrétions : 90% du zinc corporel se trouvent dans les os et les muscles squelettiques, 10 % dans la peau et le foie et seulement 0,1% dans le plasma. Dans le sérum, il est lié aux protéines : majoritairement à l'albumine (84%), ainsi qu'à l' α 2-macroglobuline et aux acides aminés. Seulement 1% du zinc plasmatique est ultrafiltrable. Il n'existe pas de forme de stockage à proprement dit, cependant, le tissu osseux est capable d'accumuler le zinc en excès et de le libérer lorsque les apports sont faibles (King *et al.*, 2000). Les mécanismes primaires de maintien de l'homéostasie sont les variations de l'absorption et l'excrétion dans le tractus gastro-intestinal.

L'absorption du zinc a lieu dans l'intestin grêle au niveau du jéjunum et de l'iléon. La biodisponibilité est de 15% à 60%, mais varie selon les apports. La présence

d'acide phytique, d'oxalates, de calcium et de fer diminue cette biodisponibilité alors que celle de glucose l'augmente (Maverakis *et al.*, 2007 ; Jurowski *et al.*, 2014).

L'excrétion du zinc passe principalement par la voie intestinale, mais aussi par la voie urinaire, les téguments et le sperme. La quantité de zinc excrétée dans les fèces est liée à la quantité absorbée et se situe entre 1 et 5 mg par jour (Figure 16).

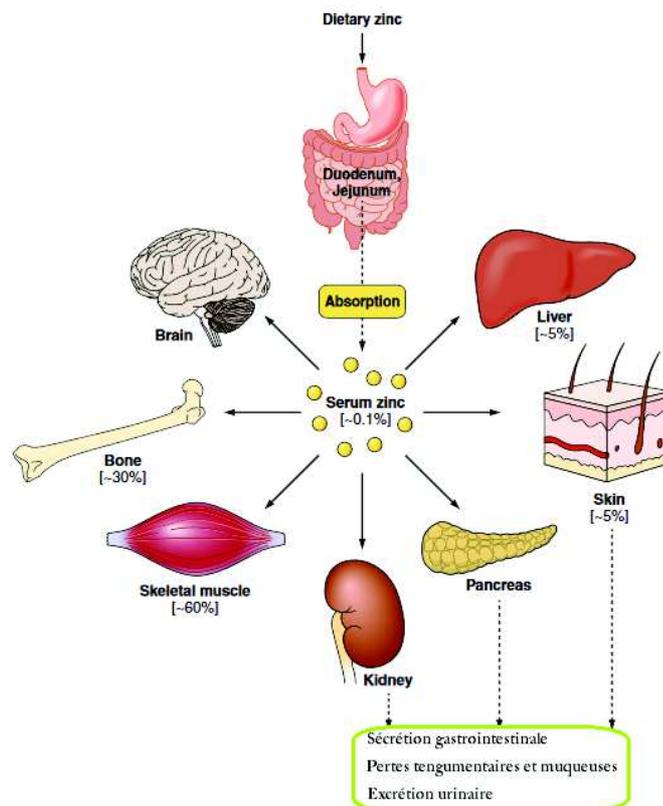


Figure 16 : Distribution corporelle du zinc (d'après Kambe *et al.*, 2015)

Compte tenu de l'importance du zinc dans l'organisme, les concentrations des différents compartiments sont étroitement régulées. La quasi-totalité du zinc est intracellulaire. Chez les mammifères, l'homéostasie du zinc est assurée par deux familles de transporteurs : la famille des Zinc Transporter (ZnT) comprenant 10 membres et la famille Zrt-and-Irt-like protein (ZIP) comprenant 14 membres, ainsi

que des protéines de stockage des métaux, les métallothionéines (MT). La famille ZIP augmente le taux intracytoplasmique en provoquant l'afflux du zinc du milieu extracellulaire ou des organites intracellulaires vers le cytoplasme de la cellule. Ainsi, l'absorption du zinc est principalement réalisée par le transporteur ZIP4. Un déficit en zinc induit la synthèse de ce transporteur ce qui permet d'augmenter l'efficacité de l'absorption dans les régimes pauvres en zinc. Les membres de la famille ZnT réduisent le taux intracytoplasmique en exportant le zinc du cytosol vers le milieu extracellulaire ou les organites (Figure 17).

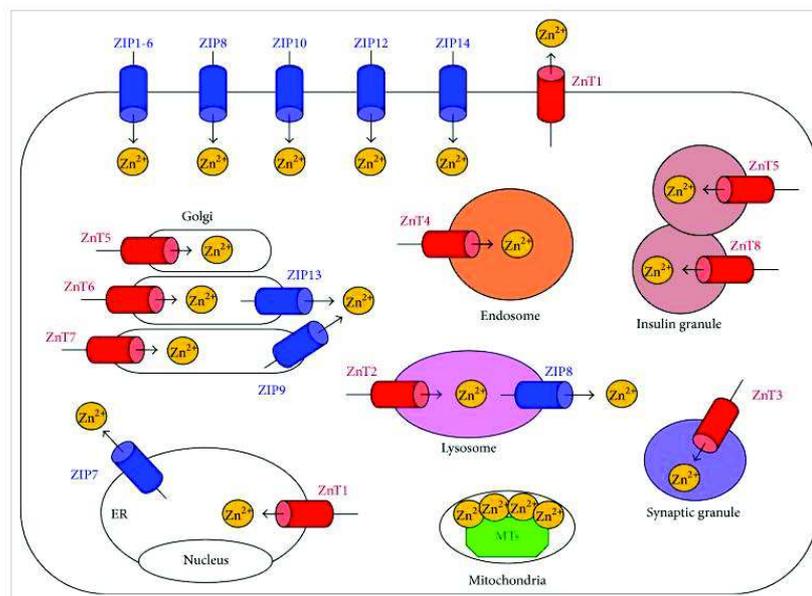


Figure 17 : Les transporteurs du zinc (source Hojyo et Fukada, 2016)

Près de 20% du zinc intracellulaire est complexé par les métallothionéines (MT), des protéines contrôlant la biodisponibilité des cations divalents qui agissent comme des protéines chaperonnes. Elles tamponnent le milieu et contrôlent les

concentrations grâce à leur rôle d'accepteur et de donneur de zinc. Elles participent ainsi au rôle de second messenger du zinc (Jarosz *et al.*, 2017).

b. Besoin et apports

Les besoins journaliers varient en fonction de l'âge et du sexe avec des besoins augmentés chez la femme enceinte et allaitante. Ils vont de 10 mg à 13 mg par jour chez l'adulte. L'apport maximal tolérable est de 50 mg par jour chez l'adulte (European Food Safety Authority, 2006 ; Huang *et al.*, 2015).

La teneur en zinc d'un aliment est corrélée à sa teneur en protéine, avec une biodisponibilité plus faible pour les produits végétaux. Les sources alimentaires sont la viande rouge, les céréales complètes, les produits de la mer. Les produits laitiers, les fruits et les légumes sont pauvres en zinc. Il existe aussi une source endogène par réabsorption des sucs digestifs.

c. Toxicité

Le zinc a longtemps été considéré comme non toxique. Les mécanismes homéostatiques d'entrée, de distribution dans l'organisme et d'excrétion sont suffisamment efficaces pour éviter l'accumulation de ce métal. En effet, bien qu'il soit indispensable au bon fonctionnement de la cellule, il s'avère cytotoxique en excès.

Les effets secondaires d'une ingestion excessive et prolongée de zinc ont été observés chez les utilisateurs de crème adhésive pour appareil dentaire. Chez les sujets dont la prothèse dentaire est mal adaptée, la dose d'exposition en zinc peut alors atteindre 1700 mg par jour. Les sels de zinc présents dans ces crèmes induisent

au niveau intestinal la production de MT, destinée à capter le zinc en excès. Cependant, les MT possèdent une plus grande affinité pour le cuivre que pour le zinc et captent le cuivre alimentaire. Celui-ci est éliminé dans les fèces, ce qui conduit à une hypocuprémie (Tezvergil-Mutluay *et al.*, 2010).

4. La carence

La carence en zinc est une pathologie s'avérant complexe à décrire. Le zinc est nécessaire à la division et à la différenciation cellulaire et une carence induit des anomalies de la croissance chez les plantes, les animaux et les humains. Les cellules foétales et juvéniles avec un turn-over élevé (peau, intestin, gonades) sont plus sensibles à la carence que les cellules plus stationnaires (Vallée et Falchuk, 1993). Cependant, il n'existe pas de signe spécifique d'une carence car le zinc est un nutriment nécessaire au métabolisme général. En cas de carence, la croissance s'arrête et l'organisme conserve avidement ce nutriment afin de maintenir les concentrations tissulaires. Si cette carence s'aggrave, l'organisme entame une phase de catabolisme afin de recycler le zinc nécessaire à la sauvegarde des processus métaboliques vitaux. Les carences sévères résultent en un retard de croissance chez l'enfant, une perte de poids et un dépérissement attribués à une dénutrition protéino-énergétique. Les symptômes spécifiques apparaissent tardivement. Ainsi, grâce à la conservation avide du nutriment, il est difficile de produire une carence profonde chez l'adulte par des moyens diététiques ; seule une perte pathologique persistante du nutriment par l'organisme peut mener à un tel déficit (Golden, 1995).

Une carence extrême en zinc est observée au cours d'une maladie génétique appelée l'acrodermatite entéropathique. Le gène touché, SLC39A4 (Solute carrier family 39 member 4) code le principal transporteur intestinal du zinc ZIP4. La maladie provoque un syndrome de malabsorption. Les signes cliniques chez le jeune enfant sont une dermatite péri-orificielle caractérisée par des plaques rouges croûteuses ou bulleuses sur les fesses et autour de la bouche, une alopécie et une diarrhée (Figure 18).



Figure 18 : Jeune enfant atteint d'acrodermatite entéropathique (Gutiérrez-González *et al.*, 2012)

En grandissant, les individus développent d'autres signes : un retard de croissance, un retard mental, une anémie, un retard de cicatrisation, un hypogonadisme et une puberté retardée. En absence de traitement, la maladie peut être fatale. En effet, une lymphopénie due à l'atrophie du thymus rend les patients sensibles aux infections opportunistes. Le traitement consiste en une supplémentation à vie en zinc.

En dehors de ce cas extrême, les signes habituellement reconnus d'une carence en zinc sont : des atteintes du système nerveux (perte du goût et de l'odorat, anorexie, dépression, psychose, épilepsie), des manifestations gastro-intestinales

(diarrhées, malabsorption), des atteintes tégumentaires (perte des cheveux, retard de cicatrisation, lésions cutanées), des anomalies immunologiques (infections opportunistes et récurrentes), des anomalies de la reproduction (hypogonadisme, oligospermie, impuissance, tératogénie). Chez l'enfant et l'adolescent, la carence induit un retard de croissance et une immaturité sexuelle (Braun et Rosenfeldt, 2013).

5. Conclusion

Le zinc est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. La carence en zinc est fréquente dans les pays en voie de développement en raison des habitudes alimentaires et près de 25% de la population mondiale sont exposés. Bien que celle-ci soit une des principales préoccupations liée à la malnutrition au niveau mondial, l'alimentation riche en zinc des pays développés prémunit la population générale contre cette carence. Or, de nombreux arguments donnent à penser que les insuffisants rénaux, et *a fortiori* les patients en DP, peuvent être sujets à de profondes carences.

II. La carence en zinc chez les patients en dialyse péritonéale

Il est reconnu que l'insuffisance rénale est un facteur de risque de carence en zinc (Maares et Haase, 2016). Dans cette partie, nous avons cherché à évaluer, sur la base des données de la littérature, l'existence d'un risque de carence en zinc chez les patients en DP. Compte tenu de l'écrasante majorité mondiale de patients en HD (90%), nous avons pris en compte les études menées chez les hémodialysés dans

notre argumentaire. Il s'agit du groupe de patients le plus proche de notre groupe d'étude car il est sujet à l'urémie.

1. Arguments biologiques

La principale difficulté à établir la présence d'une carence en zinc est qu'il n'existe pas de test diagnostique de référence (gold-standard). D'après une revue systématique des méthodes d'évaluation du statut du zinc, la zincémie répond à l'apport alimentaire en zinc et diminue en cas de défaut d'apport. Facile à réaliser et peu onéreux, il s'agit de l'index le plus fréquemment utilisé (Lowe *et al.*, 2009).

Cependant, des facteurs peuvent faire varier cette zincémie comme l'inflammation, l'âge, le nyctémère, le jeûne, l'hypoalbuminémie, ainsi que des artefacts analytiques comme la micro-hémolyse. Concernant les déficits d'apports sévères, l'étude ne peut conclure définitivement sur l'intérêt de la zincémie comme biomarqueur de la carence en zinc, celle-ci manquant de sensibilité et de spécificité (Lowe *et al.*, 2009). Cette conclusion est reprise par d'autres auteurs qui ont observé dans une population générale que des apports inférieurs aux apports journaliers recommandés ne constituaient pas un facteur de risque d'hypozincémie. En effet, la corrélation entre les apports en zinc et les concentrations plasmatiques est très faible ($r=0,08$, $p=0,002$) (Wieringa *et al.*, 2015).

De nombreuses études ont été menées sur le statut nutritionnel des dialysés, notamment sur le statut des vitamines et minéraux. Pour le zinc, les auteurs

s'appuient sur le taux sérique (ou plasmatique selon les études) et des dosages tissulaires.

Chez les patients urémiques, les dosages montrent une diminution de la zincémie (Tonelli *et al.*, 2015) et du taux de zinc dans les cheveux (Ochi *et al.*, 2012). Ce taux est augmenté dans certains compartiments comme dans les érythrocytes (Yonova *et al.*, 2012), les cellules mononucléées du sang périphérique (peripheral blood mononuclear cells PBMC) (Weissgarten *et al.*, 2002) et le tissu osseux (D'Haese *et al.*, 1999). Ainsi, plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse d'une redistribution du zinc dans les différents compartiments biologiques chez les patients urémiques.

Les études du statut du zinc chez des patients en DP sont peu nombreuses. Elles trouvent une hypozincémie (Grzegorzewska et Mariak, 2001 ; Yonova *et al.*, 2012 ; Panorchan et Davenport, 2015). En outre, il existe une corrélation entre le taux de zinc plasmatique et les marqueurs nutritionnels (albumine, pré-albumine) chez les patients en DP (Nouri-Majalan et Moghadasimousavi, 2009 ($r=0,3$, $p=0,0001$) ; Panorchan et Davenport, 2015 ($r=0,212$, $p=0,014$)). Cette corrélation peut s'expliquer par le transport du zinc par l'albumine. Il a d'ailleurs été proposé une formule corrigée de la zincémie en fonction de la protidémie (Sombolos *et al.*, 1986).

Par ailleurs, il a été montré chez les patients urémiques une baisse de la liaison du zinc à l'albumine pouvant être le reflet d'une baisse de l'affinité (Foote et Hinks, 1987). Ainsi, l'hypozincémie retrouvée en DP peut s'expliquer par la baisse du transport sérique par l'albumine. Celle-ci a pour origine d'une part

l'hypoalbuminémie présente chez les patients et, d'autre part une baisse de la fixation du zinc à l'albumine.

Au final, il n'existe pas de gold-standard pour définir une carence en zinc. Il est difficile de conclure sur l'existence d'une carence en zinc chez les patients en DP à partir des seules données biologiques disponibles dans la littérature. Tout d'abord, la zincémie est le paramètre sur lequel s'appuient le plus souvent les auteurs alors que celle-ci n'est pas un indicateur fiable d'une carence profonde (Lowe *et al.*, 2009 ; Wieringa *et al.*, 2015). Il y a très peu de données sur les taux dans les autres tissus. De plus, on connaît mal les conséquences de l'urémie sur la distribution du zinc dans l'organisme. Nous avons donc recherché d'autres arguments en essayant de déterminer les étiologies possibles d'une carence chez les patients insuffisants rénaux.

2. Les causes

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine d'une carence chez l'insuffisant rénal : une dénutrition, une malabsorption intestinale ainsi que des pertes excessives (pertes dans l'effluent, excrétion urinaire augmentée). De plus, l'urémie et l'inflammation perturbe la distribution du zinc dans l'organisme.

a. La dénutrition

Comme nous l'avons déjà dit, la dénutrition est un problème majeur chez l'insuffisant rénal. Une carence en zinc serait secondaire à celle-ci, par la diminution des ingesta notamment de la viande rouge.

Nous avons relevé six études évaluant l'apport en zinc alimentaire sur la base des ingesta journaliers. Elles rapportent un défaut d'apport en zinc chez 58% à 100% des sujets insuffisants rénaux, dialysés ou non (Rocco *et al.*, 1997 ; As'habi *et al.*, 2011 ; Martín-del-Campo *et al.*, 2012 ; Bossola *et al.*, 2014 ; Chan *et al.*, 2014). Il a été montré chez les patients de DP que ces apports décroissent, de façon significative et indépendante, avec la perte de la fonction rénale résiduelle et la baisse de la dose de dialyse. L'urémie, par ces effets anorexigènes, est donc une cause de la diminution des apports en zinc (Wang *et al.*, 2002).

b. La malabsorption

D'après Panorchan et Davenport (2015), la carence en zinc chez les insuffisants rénaux serait principalement secondaire à une malabsorption. Il a en effet été montré chez le rat partiellement nephrectomisé une diminution de l'absorption intestinale du zinc ainsi qu'une diminution de la libération de zinc des entérocytes vers le plasma. Cette rétention intracellulaire entraînerait une accumulation du zinc dans les entérocytes par les métallothionéines. On observe aussi chez l'animal insuffisant rénal une augmentation de l'excrétion fécale de zinc (Chen *et al.*, 2004). Chez l'homme, les tests de tolérance au zinc menés dans les années 1980 ont consisté à mesurer la réponse plasmatique après une ingestion unique de zinc. Une diminution de la réponse chez les patients urémiques a été interprétée comme une diminution de l'absorption intestinale (Abu-Hamdan *et al.*, 1986). Or, il s'agit d'un test indirect et l'on sait que l'urémie perturbe la distribution du zinc dans l'organisme (Kimmel *et al.*, 1988). Une étude cinétique utilisant un isotope stable du zinc, le ^{65}Zn , chez des

patients en HD montre un taux d'absorption normal mais une demi-vie abaissée (Muirhead *et al.*, 1986). Une cinétique rapide est aussi retrouvée chez les sujets carencés en zinc (Gibson *et al.*, 2008).

Au final, les études sur l'absorption gastro-intestinale du zinc chez les insuffisants rénaux datent d'une trentaine d'années et celles plus récentes chez l'animal montrent effectivement une malabsorption.

Par ailleurs, certains médicaments peuvent perturber l'absorption du zinc dans le tractus gastro-intestinal. Nous nous sommes intéressés notamment aux résines échangeuses d'ions.

Le sévélamer (Renvela®, Renagel®) est une résine échangeuse d'ions utilisée comme chélateur de phosphate agissant au niveau intestinal. *In vitro*, il adsorbe le cuivre et le zinc à pH acide. Deux études sur l'effet de cette chélation sur ces oligo-éléments ont été menées chez les patients dialysés. La première compare l'effet des différents chélateurs de phosphate sur les taux sériques de zinc, de cuivre et de sélénium chez les patients en HD. Elle ne retrouve pas de corrélation entre ces taux et le choix du chélateur. Cependant, l'étude n'intègre pas de groupe de patients non traités par chélateur de phosphate (Veighey *et al.*, 2011). La deuxième étude, menée chez les patients en DP, ne retrouve pas de différence de zincémie entre le groupe traité par le sévélamer et les groupes sans sévélamer (Panorchan et Davenport, 2015). Le sévélamer ne semble donc pas avoir d'effet sur le métabolisme du zinc.

De même, le sulfonate de polystyrène sodique (Kayexalate®) est une résine échangeuse d'ions utilisée comme chélateur de potassium. Il n'est pas entièrement sélectif pour le potassium et peut adsorber d'autres ions comme le calcium et le magnésium. A notre connaissance, son effet sur l'absorption du zinc n'a pas été évalué *in vivo*. Cependant, une seule étude menée sur le traitement d'une solution de nutrition entérale hyperprotéinée par cette résine n'a pas montré d'effet sur le taux de zinc (Rivard *et al.*, 2004).

Les suppléments oraux en fer et calcium chez les patients sont une cause de carence en zinc. En effet, ces minéraux diminuent sa biodisponibilité en inhibant son absorption intestinale. Très récemment, une étude menée chez le rat supplémenté en fer et/ou en calcium durant six semaines montre une diminution significative des concentrations en zinc dans le sérum et les tissus des animaux (foie, rate, rein, fémur), ainsi qu'une diminution de l'activité des enzymes à zinc mesurées. Cette interaction entre métaux peut s'expliquer par une compétition d'absorption au niveau du transporteur de métaux divalent 1 (divalent metal transporter 1 DMT1) de l'intestin grêle (Jayalakshmi et Platel, 2016).

c. Perte dans l'effluent de dialyse

Comme dit précédemment, le zinc est en grande partie lié à l'albumine dans le sang. La DP entraînant une perte d'albumine moyenne de 4 grammes par jour, on peut s'interroger sur les pertes en zinc dans l'effluent de dialyse au travers des pertes protéiques. Plusieurs études comparent les concentrations en zinc dans le dialysat et l'effluent de dialyse.

Lorsque le dialysat « frais » contient du zinc (100 à 200 µg/L), la concentration retrouvée dans l'effluent semble abaissée (Milacic et Benedik, 1999 ; Scancar *et al.*, 2003). Toutefois, il n'a pas été fait d'analyse statistique dans ces études réalisées par la même équipe. Seule l'étude de Sriram et Abraham montre une diminution significative pour certaines concentrations de glucose (Sriram et Abraham, 2000). Dans une étude récente utilisant des dialysats exempts de zinc, on observe bien un passage du zinc à travers la membrane péritonéale. Toutefois, cette étude ne montre pas de corrélation entre l'excrétion du zinc et les pertes protéiques dans le dialysat, dont l'albumine, comme nous l'avions postulé. Le passage à travers la membrane semble avoir lieu sous forme ionisée (Xiang *et al.*, 2016).

d. Excrétion urinaire

En situation physiologique, l'excrétion rénale représente moins de 10% des pertes journalières en zinc. Cette excrétion est constante et ne diminue que lorsque les apports alimentaires sont extrêmement réduits (King *et al.*, 2000). Chez l'insuffisant rénal, certains facteurs peuvent augmenter cette excrétion.

Tout d'abord, la réabsorption tubulaire du zinc est altérée au cours de l'insuffisance rénale dans les premiers stades. Des études chez l'animal ont montré une augmentation significative de l'excrétion urinaire de zinc chez le rat urémique (partiellement néphrectomisé), en particulier chez les animaux en acidose. Dans ces études, l'acidose métabolique chronique entraîne une diminution du stock de zinc osseux. Une forte corrélation est retrouvée entre la calciurie et la zincurie ($r=0,65$, $p<0,0001$) indépendamment de l'urémie, suggérant que l'acidose métabolique

affecte directement et par un mécanisme similaire le zinc et le calcium osseux (Kimmel *et al.*, 1988 ; Caldas *et al.*, 1992). On retrouve cette corrélation chez les patients urémiques non-dialysés ($r=0,55$, $p<0,001$) (Chen *et al.*, 1990).

De plus, certains traitements de l'hypertension ont montré un effet sur l'excrétion urinaire de zinc notamment les diurétiques (thiazidiques et furosémide) et les IEC (Berné *et al.*, 2005 ; Braun et Rosenfeldt, 2013). On peut alors s'interroger sur l'évolution du stock de zinc corporel au cours de l'évolution de la maladie rénale. L'acidose métabolique chronique et la prise de fortes posologies de diurétique dans le but de maintenir une diurèse peuvent dépler les réserves corporelles de zinc.

Une étude comparant l'excrétion urinaire de zinc chez les insuffisants rénaux montre que les patients en traitement conservateur (non dialysés) ont une excrétion plus haute que les patients en dialyse péritonéale. Cependant, l'excrétion totale (addition des pertes urinaires et dans l'effluent) des patients en DP n'est pas différente de celle du groupe contrôle et de celle des non dialysés (Figure 19) (Yonova *et al.*, 2012)

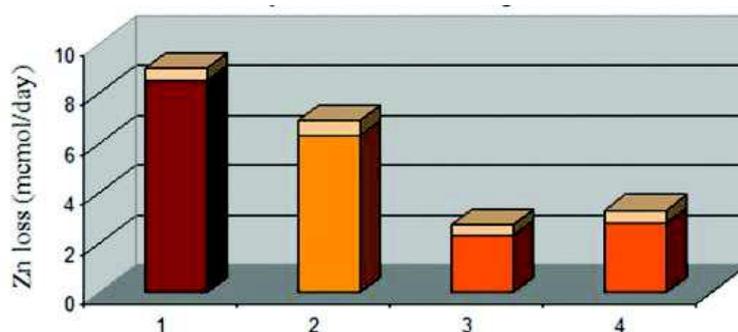


Figure 19 : Perte en zinc dans l'étude de Yonova *et al.*, 2012

(Excrétion urinaire chez 1 : le groupe contrôle, 2 : les patients insuffisants rénaux en traitement conservatif, 3 : les patients en DP, 4 : perte dans l'effluent de dialyse en DP)

Toutefois, lorsque l'on sépare les patients anuriques (moins de 100 mL d'urine par 24H) et les non anuriques, on constate que les pertes cumulées dans le dialysat et dans les urines des patients non anuriques sont supérieures à l'excrétion normale. Ainsi les patients non anuriques ont une perte journalière moyenne d'environ 1,76 mg contre 1,1 mg pour les patients anuriques et 1,2 mg pour les sujets sains (Figure 20) (Xiang *et al.*, 2016).

	Patients			Healthy Subjects (n = 11)
	All (n = 61)	Nonanuric Patients (n = 45)	Anuric Patients (n = 16)	
Age (years)	43.31 ^a ± 12.67	43.39 ± 11.11	43.38 ± 16.73	29.82 ± 7.82
Sex (Male/Female)	32/29	20/25	11/5	6/5
BMI (kg/m ²)	21.60 ± 3.20	21.20 ± 2.99	22.79 ± 3.57	21.06 ± 2.39
Time of dialysis (months)	12.52 (3.00–56.00)	5.00 ^d (3.00–51.00)	16.50(3.00–56.00)	-
Zn (µg/day)	1546.14 (321.97–4622.47)	1757.65 ^{b,d} (830.30–4280.55)	1099.30 (351.97–4622.47)	1232.52 (463.34–2889.00)

^a $p < 0.050$ patients vs. healthy controls; ^b $p < 0.050$ nonanuric patients vs. healthy controls; ^c $p < 0.050$ anuric patients vs. healthy controls; ^d $p < 0.050$ nonanuric patients vs. anuric patients.

Figure 20 : Comparaison des pertes journalières chez les patients et les sujets sains (Xiang *et al.*, 2016)

Les patients de DP ayant une diurèse conservée ont donc des pertes en zinc augmentées par rapport à la normale. Les auteurs Xiang *et al.* considèrent que les pertes dans le dialysat sont une des causes principales de carence en zinc chez les patients en DP. Cependant, avec l'évolution de la maladie, l'altération de la fonction rénale jusqu'à un stade anurique diminue fortement l'excrétion urinaire du zinc.

e. L'urémie

Nous avons cherché dans la littérature les effets de l'urémie sur l'homéostasie du zinc. En effet, certaines toxines urémiques, telles que les cytokines et les hormones, pourraient perturber l'expression des transporteurs de zinc et son homéostasie. En ce sens, des études menées sur les taux de zinc dans les différents compartiments (leucocytes, érythrocytes) chez les patients urémiques ont conclu à une redistribution du zinc.

L'inflammation est un facteur identifié de cette redistribution et peut s'expliquer par plusieurs mécanismes. L'inflammation systémique aiguë provoque une baisse de l'absorption intestinale du métal *via* l'induction de métallothionéines intestinales et une augmentation des pertes endogènes *via* les sécrétions intestinales et pancréatiques. De même, l'IL-6 induit l'expression des métallothionéines intracellulaires et du transporteur ZIP14 dans le foie ce qui contribue à l'hypozincémie observée dans l'inflammation aiguë et le sepsis (Guo et Wang, 2013 ; Wessels et Cousins, 2015).

L'hyperparathyroïdie contribue également à cette redistribution. *In vivo*, la PTH augmente les MT hépatiques et le stockage du zinc par le foie (Chen *et al.*, 2005).

III. Conclusion

L'homéostasie du zinc fait l'objet d'une régulation stricte dans l'organisme et sa carence fut une pathologie longtemps ignorée. Il est difficile de diagnostiquer une carence modérée car l'organisme conserve avidement celui-ci, les signes cliniques

sont non spécifiques et il n'existe pas de marqueur biologique consensuel. L'hypozincémie retrouvée chez les patients insuffisants rénaux est interprétée comme une carence. Or, il a très tôt été démontré expérimentalement que l'urémie provoquait une diminution du zinc plasmatique en absence de déficit (Condon et Freeman, 1970). Les dosages dans les tissus et cellules ne sont pas concluants et orientent vers une redistribution du zinc. Il est toutefois admis que les insuffisants rénaux sont des sujets à risque de carence présentant une balance négative entre les entrées et les pertes. Les causes en sont multiples : une baisse des apports alimentaires, une malabsorption intestinale, une augmentation de l'excrétion urinaire, des pertes dans l'effluent de dialyse ainsi qu'un métabolisme anormal (inflammation, urémie).

De plus, il existe des signes cliniques communs à l'insuffisance rénale et à la carence en zinc : immunodépression, dénutrition protéino-énergétique, retard de cicatrisation, anorexie, hypoguesie, dysfonction sexuelle, démangeaison (Neto *et al.*, 2016). Une supplémentation permettrait de corriger certains de ces troubles. Dans la dernière partie de ce travail, nous nous sommes penchés sur les rôles du zinc dans le système immunitaire et sur l'intérêt de la supplémentation en zinc dans la correction des anomalies immunitaires observées chez les dialysés. Nous verrons ainsi ce qu'une supplémentation en zinc peut apporter aux patients dans la prévention des infections et de la fibrose.

CHAPITRE III. RÔLES DU ZINC DANS LA PRÉVENTION DE LA PÉRITONITE ET DE LA FIBROSE

Le zinc participe à la construction et à la régulation du SI. Les rôles du zinc dans le système immunitaire sont nombreux et la littérature à ce sujet est très vaste. (Sterkers et Gougerot-Pocidalò, 2011). Nous décrivons les effets du zinc sur les principaux éléments du système immunitaire intervenant dans la réponse aux infections bactériennes.

De plus, le zinc a montré des intérêts dans la prévention de certaines infections comme la diarrhée infectieuse chez l'enfant et le rhume. Ainsi, nous avons recherché des éléments sur l'effet du zinc plus spécifiquement dans la prévention des infections bactériennes. Toutefois, contrairement aux études *in vitro*, il existe très peu d'études cliniques sur le sujet.

Nous verrons quels sont les éléments démontrant un effet positif du zinc sur l'évolution de la fibrose, en particulier ses effets anti-inflammatoires.

Enfin, nous avons comparé les effets du zinc sur le système immunitaire et l'immunodépression existant chez les urémiques.

I. Rôles du zinc dans la réponse aux infections bactériennes

Les principaux agents causals de la péritonite liée à la pratique de la DP sont les bactéries à multiplication extracellulaire. Elles pénètrent dans la cavité péritonéale à partir d'une porte d'entrée, le cathéter. Certaines bactéries (*S. epidermidis*, *S. aureus*,

P. aeruginosa) ont la capacité de former des biofilms et de coloniser les dispositifs médicaux implantés. La formation de ces biofilms est considérée comme une cause majeure d'infection persistante mais il existe d'autres facteurs pathogéniques. À proximité des dispositifs implantés, la présence de corps étranger et de bactéries entraîne localement une diminution de la réponse immunitaire. Les capacités de défense des PNN (phagocytose, explosion oxydative) sont diminuées. De plus, les bactéries sont capables de persister dans le tissu environnant un implant pour former un réservoir bactérien. Ainsi, *S. epidermidis* peut survivre dans les macrophages tissulaires en périphérie des cathéters (Zaat *et al.*, 2010). La réponse immunitaire contre ces bactéries mobilise les acteurs du système inné (cellules phagocytaires), du système immunitaire à médiation cellulaire, principalement les lymphocytes T helper 1 (Th1) et du système immunitaire à médiation humorale (Sterkers et Gougerot-Pocidalò, 2012).

Le zinc est un nutriment essentiel au maintien d'un fonctionnement normal du système immunitaire. Il n'agit pas sur un élément particulier mais sur de multiples aspects : un déficit en zinc, même faible, affecte la prolifération, la maturation et la survie des cellules des systèmes inné et adaptatif (Rehder *et al.*, 2015). Cependant, on peut distinguer les effets généraux du zinc sur le cycle cellulaire et ses effets plus spécifiques sur les cellulaires immunitaires. En nous appuyant sur son rôle chez les effecteurs, nous allons démontrer qu'un apport suffisant en zinc est nécessaire à une réponse immunitaire optimale contre les infections bactériennes.

1. Rôles du zinc dans le système immunitaire inné

L'immunité innée constitue la première ligne de défense contre les infections bactériennes. Ses rôles sont la reconnaissance des pathogènes, le recrutement de cellules effectrices et l'élimination des pathogènes. Elle comprend les barrières cutané-muqueuses, le système du complément et les cellules phagocytaires : polynucléaires neutrophiles et monocytes/macrophages (Sterkers et Gougerot-Pocidalò, 2011).

Les premiers obstacles rencontrés par un pathogène sont la peau et les muqueuses. Cependant, dans le cas de la DP, il existe une effraction permanente du tissu cutané, l'émergence du cathéter, qu'il n'est pas possible de corriger.

Les cellules phagocytaires, polynucléaires neutrophiles et les macrophages, sont les premiers intervenants dans la réponse aux infections, notamment à Staphylocoques (Paharik et Horswill, 2016).

Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules à migrer vers les sites infectés. Ils ont un rôle prédominant dans l'inflammation aiguë et produisent des molécules de défense (enzymes bactéricides, cytokines, enzymes). Ils migrent de façon orientée grâce aux substances chimioattractantes induites lors de l'agression bactérienne. Leur action comprend la phagocytose, la dégranulation et la production de ROS. Ils forment le piège extracellulaire du neutrophile (neutrophil extracellular traps NET), un filet composé de chromatine et de protéines antimicrobiennes qui capture les bactéries pour les détruire. Les PNN sont capables de repérer le biofilm

formé par les Staphylocoques, de s'y attacher et de tuer les bactéries le composant (Paharik et Horswill, 2016).

Les monocytes migrent par chimiotactisme dans les tissus infectés après les PNN et s'y différencient en macrophages. Des macrophages résidents sont aussi présents dans la cavité péritonéale. Ces macrophages sont capables de détruire les pathogènes extra et intracellulaires par phagocytose et explosion oxydative (oxydative burst). Ils éliminent également les PNN apoptotiques, les débris cellulaires et les cellules mortes. Ils peuvent exercer des fonctions de présentation d'antigène.

Le zinc est impliqué dans le développement et la maturation des macrophages et des PNN. Une carence profonde en zinc peut avoir des répercussions sur les progéniteurs des PNN. Dans un cas clinique d'acrodermatite entéropathique chez un nourrisson, une neutropénie intermittente ainsi que des altérations des neutrophiles sont observées. Ces anomalies se sont prolongées dans le temps durant 21 mois après la découverte de la maladie et la mise en place d'une supplémentation, alors que les taux sériques de zinc étaient normaux (Honzík *et al.*, 2008).

Un déficit en zinc altère le recrutement et le chimiotactisme des phagocytes (Ibs et Rink, 2003). L'activité de phagocytose est diminuée, alors qu'une supplémentation en zinc produit l'effet inverse (Jarosz *et al.*, 2017). Elle a ainsi permis d'augmenter chez l'animal l'index de phagocytose des macrophage péritonéaux (Lastra *et al.*, 2001).

De plus, le zinc influe sur la production de cytokines. Il exerce un effet immunomodulateur majeur sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes, de façon concentration dépendant. *In vivo*, il exerce un effet anti-inflammatoire que nous étudierons dans le contexte de la fibrose. Pour les PNN, une carence en zinc entraîne une diminution de la production de leur principale cytokine, l'IL-8, facteur chimioattractant permettant l'amplification de leur migration. Enfin, le zinc intervient dans la formation du NET. Un apport suffisant en zinc est donc nécessaire au bon fonctionnement des PNN et des monocytes/macrophages pour les fonctions de chimiotactisme, de phagocytose, et de production de cytokines (Maares et Haase, 2016).

Par ailleurs, il existe une compétition pour le contrôle des nutriments du milieu entre l'hôte et le pathogène. En effet, le zinc est aussi nécessaire à la multiplication des cellules procaryotes. L'immunité nutritionnelle désigne la séquestration des nutriments (zinc, fer) par l'hôte. Pour cela, les PNN relarguent la calprotectine et les macrophages expriment les métallothionéines. La calprotectine et les MT sont des protéines chélatrices de zinc qui le rendent ainsi moins disponible pour le pathogène (Ma *et al.*, 2015).

2. Rôles du zinc dans le système immunitaire adaptatif

Le SI adaptatif produit une réponse lente et spécifique du pathogène. Cette réponse est initiée par la reconnaissance de l'antigène par des récepteurs

membranaires situés sur les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB), populations leucocytaires qui composent le SI adaptatif.

a. Lymphocytes T

Les lymphocytes T (LT) sont les acteurs de l'immunité à médiation cellulaire. Grâce à leurs récepteurs membranaires, ils reconnaissent des antigènes portés par les complexes majeurs d'histocompatibilité des CPA avec une grande spécificité.

Le développement et l'activation des lymphocytes T sont dépendants du zinc. Un déficit en zinc, même faible, se traduit par un déséquilibre entre les sous-populations de LT. En effet, le zinc est nécessaire à la structure de la thymuline, une hormone produite exclusivement dans le thymus. La présence du métal permet la conformation active circulaire du peptide (Figure 21). Les lymphocytes T, grâce à leurs récepteurs liant la thymuline circulaire, sont sensibles à cette hormone qui induit leur différenciation (Bonaventura *et al.*, 2015).

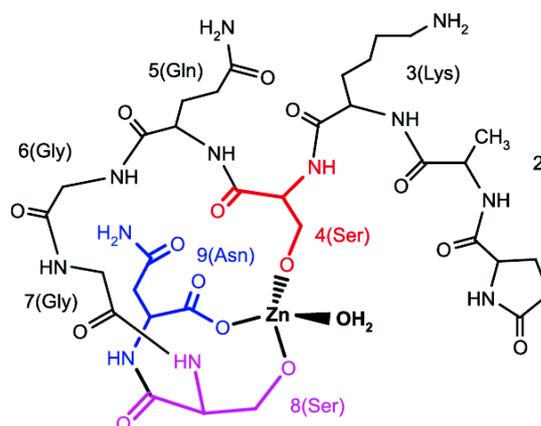


Figure 21 : La thymuline (source : Rehder *et al.*, 2015)

Il existe plusieurs sous-populations de LT. Ils interviennent principalement dans la réponse contre les bactéries à multiplication intracellulaire et les infections virales (Sterkers et Gougerot-Pocidalò, 2011). La réponse aux infections bactériennes fait intervenir les lymphocytes T helper 1 (Th1) qui sécrètent l'IL-2, l'interféron gamma (IFN- γ) et le tumor necrosis factor- β (TNF- β). L'IL-2 permet une activation autocrine des LT.

Par ailleurs, les Th1, *via* l'IFN- γ , sont nécessaires à l'activation des macrophages infectés par des pathogènes intracellulaires. Les macrophages activés subissent alors des changements qui vont amplifier la réponse immunitaire comme la production de ROS et d'oxyde nitrique. L'IFN- γ est essentiel à la destruction des pathogènes intracellulaires dans les macrophages. Il permet notamment de diminuer la persistance intracellulaire de *S. epidermidis* dans les macrophages au voisinage des biomatériaux implantés (Boelens *et al.*, 2000).

Les Th1 sont très sensibles à un déficit de zinc qui entraîne une diminution de leur production d'IFN- γ et d'IL-2. Chez l'homme, cette production est rétablie par une supplémentation en zinc (Prasad, 2000 ; Maares et Haase, 2016). Le zinc est ainsi essentiel à la production d'IFN- γ et à l'activation des macrophages.

b. Lymphocytes B

Les lymphocytes B sont à l'origine de l'immunité à médiation humorale grâce à la production d'anticorps. Ils sont moins sensibles aux variations de l'apport en zinc que les lymphocytes T. Cependant, le zinc influe sur leur développement et la

réponse du récepteur des lymphocytes B (BCR). Une diminution de l'apport en zinc induit une augmentation de l'apoptose des progéniteurs B et des perturbations de la production d'anticorps (Maares et Haase, 2016).

La principale réponse immunitaire à médiation humorale contre les bactéries à multiplication extracellulaire est l'opsonisation. Les immunoglobulines G (IgG) recouvrent la membrane des pathogènes, formant ainsi un complexe pathogène/IgG. Ce complexe sera ensuite reconnu par les PNN et les macrophages *via* leur récepteur de la région Fc des IgG (FcγR), initiant ainsi la phagocytose.

Les études de cristallographie ont montré que le zinc peut lier certains résidus de la fraction Fc des IgG1 (Figure 22). Cette conformation stabilise l'interaction entre l'immunoglobuline et son récepteur (Sibénil *et al.*, 2012).

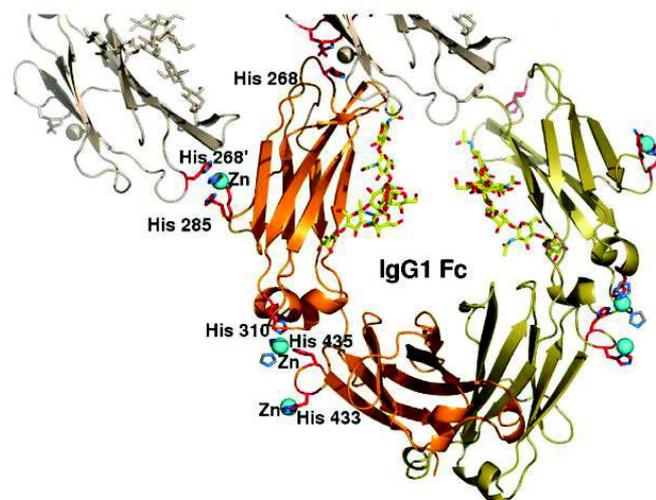


Figure 22 : Structure de la fraction Fc d'une IgG1 en présence de zinc (source : Sibénil *et al.*, 2012).

En modifiant l'affinité du FcγR pour l'IgG, le zinc pourrait avoir un effet sur la reconnaissance de ces opsonines par les cellules effectrices et favoriser la phagocytose. A notre connaissance, aucune autre étude ne valide cette hypothèse.

3. Conclusion

Il est clairement démontré qu'une carence en zinc induit des perturbations multiples sur les cellules immunitaires. Plusieurs éléments de la réponse immunitaire aux infections bactériennes sont alors affectés. On observe une dépression du chimiotactisme et de la phagocytose des PNN et des macrophages. Les LT sont particulièrement vulnérables à la carence en zinc, notamment les Th1. Or, ces derniers sécrètent l'IFN-γ qui active les macrophages infectés. Enfin, le zinc pourrait jouer un rôle dans la reconnaissance des IgG par le FcγR et favoriser la phagocytose.

II. Intérêts du zinc dans la prévention des infections

Le système immunitaire est affecté par le déficit en zinc qui accroît la susceptibilité aux infections, aux allergies et aux maladies auto-immunes. Heureusement, une supplémentation thérapeutique en zinc permet de normaliser les fonctions immunitaires altérées et même de les améliorer.

Pour notre sujet, nous avons cherché des études sur l'effet du zinc contre les infections, en particulier les infections d'origine bactérienne, chez l'homme ou l'animal, en prophylaxie ou en traitement.

1. Chez l'animal

Plusieurs études ont été faites chez l'animal pour évaluer l'effet du zinc sur la survie à des infections létales. Le zinc a permis une amélioration significative de la survie à des injections intrapéritonéales d'endotoxines de *Salmonella* Typhimurium (entérobactérie à Gram négatif). De même, des études sur la résistance aux maladies infectieuses des animaux carencés en zinc ont montré qu'un déficit diminuait la réponse immunitaire aux agents infectieux tels que *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* Enteritidis et *Mycobacterium tuberculosis*, ainsi que des virus et des parasites protozoaires (Jarosz *et al.*, 2017).

Dans un modèle murin de sepsis par injection intrapéritonéale de matières fécales, la supplémentation en zinc a montré un intérêt prophylactique. Dans ce modèle de péritonite polymicrobienne, le zinc a conféré une meilleure survie des souris, a réduit la charge bactérienne, a amélioré les capacités phagocytaires des macrophages péritonéaux pour *E. coli* et *S. aureus*, améliorer le recrutement des neutrophiles et la formation du NET (Nowak *et al.*, 2012 ; Ganatra *et al.*, 2017).

2. Chez l'homme

Chez l'humain, plusieurs études ont montré les effets bénéfiques de la supplémentation prophylactique en zinc sur des maladies infectieuses comme les diarrhées infectieuses, le rhume et les infections respiratoires (Gammoh et Rink, 2017). Chez l'enfant, une supplémentation permet de réduire l'incidence des diarrhées et des pneumonies, deux principales causes infectieuses de mortalité

infantile avant l'âge de 5 ans dans le monde (Basnet *et al.*, 2015). Chez la personne âgée, la supplémentation permet de réduire significativement l'incidence des infections hivernales (infections de la sphère oto-rhino-laryngée, rhume, grippe, angine, bouton de fièvre). Toutefois, l'effet du zinc dépend de l'agent infectieux, de la dose, de la voie et de la durée d'administration. La réponse à la supplémentation est aussi influencée par des variations génétiques inter-individuelles en raison d'un polymorphisme génétique des métallothionéines (Jarosz *et al.*, 2017).

De plus, il a montré un intérêt comme traitement adjuvant d'une antibiothérapie. Dans une étude indienne, chez des nourrissons de moins de 3 mois présentant une infection bactérienne sérieuse probable, il a permis de réduire de 40 % le taux d'échec du traitement (décès, changement d'antibiotique dans les 7 jours, entrée en soins intensifs) (Bhatnagar *et al.*, 2012).

A l'inverse, une étude chez des enfants présentant une pneumonie montre qu'une supplémentation en zinc en traitement adjuvant augmente la durée d'hospitalisation et de convalescence lorsque l'étiologie est d'origine bactérienne (Coles *et al.*, 2007). Dans cette étude indienne, l'administration de zinc à des enfants exposés à la malnutrition et à une carence chronique a pu provoquer un afflux important de zinc dans l'organisme. Il s'agit ici soit d'une réponse exagérée à l'infection bactérienne, soit d'une utilisation du zinc par le pathogène.

D'autres effets délétères ont été mis en évidence lorsque le zinc est utilisé en traitement. Chez la souris, un traitement préalable à un test bactérien à *Salmonella*

Typhimurium augmente la mortalité. Les taux de zinc étaient alors au-dessus des niveaux physiologiques. Chez l'homme, un apport intempestif en zinc entraîne une exagération de l'inflammation aiguë, comme une élévation de la température (Coles *et al.*, 2007). Son utilisation par les pathogènes semble responsable de ce phénomène. La baisse de zincémie observée au cours de la réaction de phase aiguë est donc bénéfique pour le patient. Elle permet la séquestration du zinc dans la cellule, son utilisation dans la modulation de la réponse inflammatoire et sa soustraction au pathogène (immunité nutritionnelle).

3. Conclusion

Bien que le zinc semble présenter une efficacité dans la stimulation du système immunitaire, il existe assez peu de données sur son efficacité *in vivo* et en clinique. Deux populations font l'objet d'études cliniques : les enfants des pays en voie de développement atteints de diarrhées et d'infections respiratoires, et les personnes âgées plus touchées par des infections virales. Notre recherche bibliographique ne nous a pas permis de trouver d'étude sur l'efficacité du zinc ni dans la prévention des infections bactériennes à *S. aureus*, à *E. coli*, à *Pseudomonas aeruginosa*, ni dans la prévention des infections nosocomiales liées à l'insertion d'un dispositif médical. Une seule étude sur l'efficacité d'une supplémentation en minéraux (cuivre, sélénium, zinc), chez les grands brûlés montre une diminution de l'incidence des pneumonies liées à l'intubation (Berger *et al.*, 2006). Concernant notre sujet, nous n'avons pas

trouvé dans la littérature d'étude clinique sur l'efficacité du zinc dans la prévention de la péritonite liée à la DP.

En outre, bien que le zinc présente des effets prometteurs en prophylaxie, son utilisation comme traitement adjuvant au cours de la phase aiguë d'une infection doit être bannie.

III. Intérêts du zinc dans la prévention de la fibrose péritonéale

L'inflammation et la présence de produits de la glycation avancée (PDG) sont les principales causes de la fibrose péritonéale liée à la DP. Or, le zinc est reconnu pour ses effets anti-inflammatoires. En effet, il participe aux cascades de signalisation du TLR-4 *via* la modulation de ses transporteurs intracellulaires. Quelques études ont montré que la supplémentation en zinc inhibe *in vivo* le phénomène de fibrose dans les maladies inflammatoires chroniques du myocarde, du foie et du rein (Zhang *et al.*, 2015). Concernant la fibrose de la membrane péritonéale, il a montré *in vitro* des propriétés anti-EMT sur les cellules mésothéliales.

1. Effet anti-inflammatoire du zinc

L'effet anti-inflammatoire du zinc repose essentiellement sur son rôle de second messenger cellulaire lors de l'activation du récepteur TLR-4 dans la réponse au LPS. Cette signalisation par le zinc (« zinc signaling ») est permise par des modifications de concentrations extra et intracellulaires. Ces mouvements sont contrôlés par l'activation et l'expression des transporteurs et des MT.

Comme l'illustre la Figure 23, le zinc exerce différentes actions sur la cascade de signalisation du récepteur TLR-4. Dans un premier temps, une signalisation rapide est nécessaire à l'activation du facteur nucléaire NF- κ B et à la production de la réponse au LPS. Puis, dans un deuxième temps, une signalisation lente nécessitant la transcription des transporteurs de zinc intervient dans les heures suivant le stimulus. Le zinc libre va alors avoir un effet inhibiteur et résolutif sur cette signalisation. Il va réguler négativement à plusieurs niveaux l'action de NF- κ B et entraîner une diminution de l'expression des cytokines pro-inflammatoires (Kambe *et al.*, 2015 ; Rehder *et al.*, 2015).

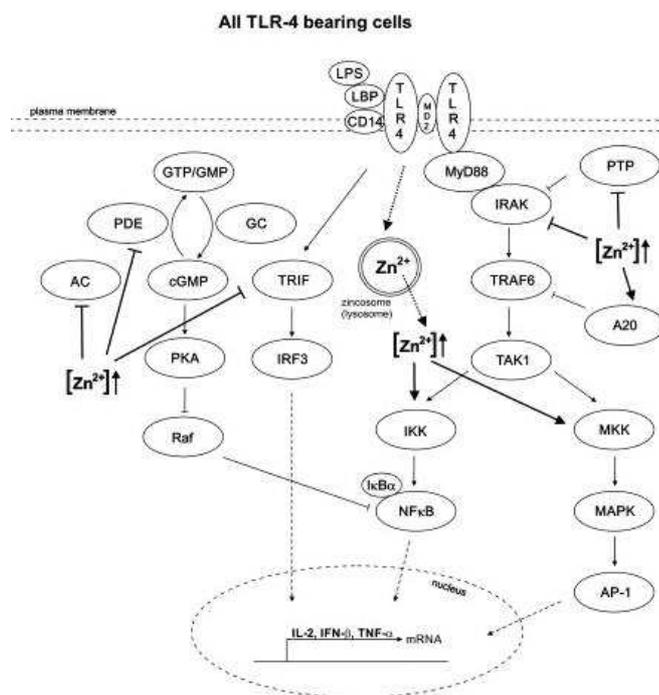


Figure 23 : Rôle du zinc dans la réponse cellulaire au lipopolysaccharide (source : d'après Maywald et Rink, 2015)

(LPS : lipopolysaccharide, TLR : toll like receptor, PDE : phosphodiesterase)

L'effet du zinc sur la réponse au LPS est donc bi-phasique : une faible concentration est nécessaire à la production de cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) mais une plus forte concentration permet la résolution du signal (Figure 24). Au final, son action inhibitrice sur le facteur NF- κ B lui procure un effet anti-inflammatoire.

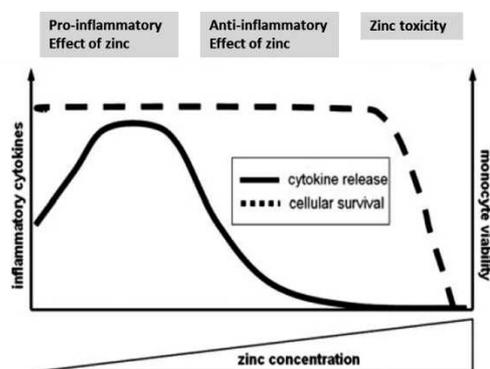


Figure 24 : Courbe dose-réponse du zinc sur la production de cytokines pro-inflammatoires chez les monocytes (source Hasse et Rink, 2007)

Il a été clairement démontré *in vitro* et *in vivo* qu'un déficit en zinc entraîne une génération accrue des cytokines IL-1 β , IL-6 et TNF- α (Haase et Rink, 2007 ; Cabrera, 2015).

2. Les produits de la glycation avancée

La formation des AGEs et l'exposition au glucose sont des éléments très importants de la physiopathologie de la fibrose. Nous avons donc recherché, en plus des effets anti-inflammatoires, un effet anti-glycant. Hélas, les études sont rares et peu concluantes. *In vitro*, le zinc libre diminue la glycation de l'albumine en présence de précurseurs des AGEs de façon dose-dépendante et temps-dépendant (Seneviratne *et al.*, 2011) mais augmente la production d'AGEs dans les cellules

endothéliales mises en présence d'albumine glyquée (Zhuang *et al.*, 2012). Par ailleurs, le zinc induit l'expression des métallothionéines dans les cellules mésothéliales. Celles-ci ayant des propriétés anti-oxydantes, elles pourraient avoir un intérêt contre les dommages causés par les AGEs (Alscher *et al.*, 2007).

Toutefois, l'étude ZincAge menée chez des personnes âgées saines ne montre pas d'effet du zinc sur les marqueurs plasmatiques des AGEs (Giacconi *et al.*, 2014).

3. La transition épithélio-mésenchymateuse

Quelques études *in vitro* ont été menées sur l'effet du zinc sur le mécanisme de transition épithélio-mésenchymateuse et l'apoptose induits par de hautes concentrations de glucose. Chez des cellules épithéliales, le zinc diminue significativement l'expression du TGF- β 1 et d' α -SMA, marqueurs de l'EMT, et augmente l'expression d'E-cadhérine (Figure 25) (Zhang *et al.*, 2015).

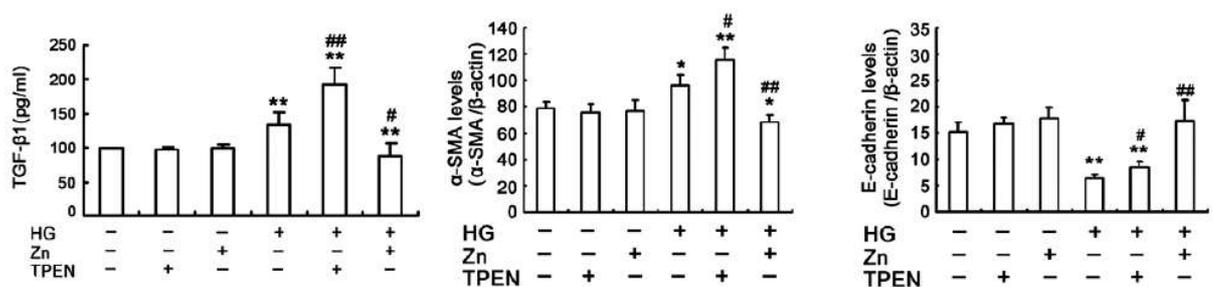


Figure 25 : Effet du zinc sur l'expression de TGF- β 1, d' α -SMA et d 'E-cadhérine en présence de glucose sur des cellules épithéliales (source : Zhang *et al.*, 2015).

(HG = high glucose; TPEN = chélateur du zinc)

De même, chez des cellules mésothéliales péritonéales, une supplémentation du milieu en zinc a permis de diminuer l'EMT et l'apoptose (Zhang *et al.*, 2013).

4. Conclusion

Plusieurs éléments démontrent une action anti-fibrotique du zinc. Il possède des propriétés anti-inflammatoires et permet la résolution de la réponse au LPS. Il diminue l'expression des marqueurs de fibrose (TGF- β 1 et α -SMA). L'équipe de Zhang a publié plusieurs études *in vitro* sur l'inhibition de l'EMT par le zinc dans la cellule mésothéliale. A notre connaissance, il n'a été réalisé aucune étude clinique sur l'intérêt du zinc dans la prévention de la fibrose péritonéale liée à la DP.

IV. Effets de la supplémentation en zinc chez les sujets chez les insuffisants rénaux chroniques

Le zinc exerce de très nombreuses fonctions biologiques et il a fait l'objet de nombreuses études chez le patient hémodialysé. La revue systématique de Neto *et al.* reprend ses principales propriétés (Neto *et al.*, 2016). Ainsi, chez les patients en HD, la supplémentation orale en zinc diminue le stress oxydant et la réponse inflammatoire, améliore la réponse au test tuberculinique, diminue les démangeaisons cutanées, améliore la réponse aux ASE (érythropoïétine recombinante), diminue le risque de maladie cardio-vasculaire, améliore les dysfonctions sexuelles. Le zinc possède aussi des effets métaboliques : il diminue l'homocystéinémie (Pakfetrat *et al.*, 2013) et la leptinémie (El-Shazly *et al.*, 2015). Enfin, une supplémentation en zinc améliore la qualité de vie des patients en HD.

A l'inverse, très peu d'études de supplémentation en zinc ont été menées chez les patients en DP bien qu'il offre un nouveau champ d'étude dans le contrôle des comorbidités à l'insuffisance rénale (anémie, inflammation, stress oxydant, immunodépression). Ainsi, l'ISPD recommande l'évaluation du zinc comme agent anti-inflammatoire sur les paramètres cardiovasculaires des patients en DP (Wang *et al*, 2017).

Compte tenu des nombreux effets du zinc sur le SI, nous avons comparé les anomalies observées chez les insuffisants rénaux et les effets du zinc sur celles-ci (tableau 1).

Tableau 1 : Anomalies du système immunitaire au cours de l'urémie et rôles du zinc

Cellules	Urémie	Rôles du zinc
PNN	Dégranulation spontanée Capacité de migration ↓ Phagocytose ↓ Apoptose ↑	Chimiotactisme ↑ Phagocytose ↑ NET ↑
Monocytes/ macrophages	Monocytes circulants ↑ Cytokines pro-inflammatoires ↑ Réponse au LPS ↓	Chimiotactisme Phagocytose ↑ Signalisation du TLR-4
Cellules dendritiques	Déplétion Dysfonction	Signalisation
Natural Killer		Nombre ↑ Activité lytique ↑
Stress oxydant	ROS ↑ SOD ↓	Induction de MT anti-oxydantes Co-facteur des SOD
Inflammation	Cytokines pro-inflammatoires ↑ LT régulateurs ↓	Résolution du signal au LPS Induction des LTreg Marqueurs inflammation ↓
Lymphocytes T	LT naïfs ↓ LT mémoire ↓ LT régulateurs ↓ Ratio Th1/Th2 ↑ Ratio CD4+/CD8+ = variable Immunosénescence	Carence = Lymphopénie T, immunosénescence Induction thymuline, IFN-γ, IL-2 Induction des LTreg Ratio Th1/Th2 ↑ Ratio CD4+/CD8+ = variable
Lymphocytes B	Apoptose ↑ Maturation / différenciation altérées	Carence = apoptose ↑ (LB et précurseurs)

Il existe de nombreuses similitudes entre les anomalies observées au cours de l'urémie et au cours d'un déficit en zinc. Ce parallèle est à l'origine d'études de supplémentation chez les sujets urémiques. Ces études ont montré des effets bénéfiques sur la prolifération des cellules mononucléées du sang périphérique (lymphocytes, monocytes), avec une augmentation significative des taux de LT helper et de lymphocytes B. La réponse aux tests cutanés à la tuberculine et aux antigènes d'*E. coli* est améliorée, ce qui démontre une activation de l'immunité à médiation cellulaire. La supplémentation a aussi démontré un effet anti-inflammatoire avec une baisse plasmatique de la CRP, ainsi que du TNF- α et de l'IL-1 β (Weissgarten *et al.*, 2001, Ribeiro *et al.*, 2003).

Au final, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude sur l'effet de la supplémentation en zinc dans la prévention des infections bactériennes chez les patients en insuffisance rénale terminale traitée par hémodialyse ou dialyse péritonéale et, *a fortiori*, dans la prévention des péritonites liées à la DP.

V. Conclusion

Le zinc participe à la prolifération, au fonctionnement et à la maturation des cellules immunitaires. Un déficit en zinc induit des perturbations du système immunitaire. La supplémentation en zinc pourrait être une stratégie sûre et peu onéreuse dans la prophylaxie des infections. Pourtant, notre recherche bibliographique d'études cliniques s'est révélée infructueuse. Les maladies infectieuses faisant l'objet d'études de supplémentation en zinc concernent le plus

souvent les pays en voie de développement : infections au VIH, diarrhées infantiles, infections du tractus respiratoires infantiles, tuberculose, lèpre, shigellose, paludisme... (Gammoh et Rink, 2017). Nous avons relevé très peu d'études occidentales, excepté chez les personnes vivant avec le VIH et les personnes âgées. Les raisons de ce désintérêt pour cet oligo-élément en occident peuvent être la diminution de la mortalité par maladies infectieuses ainsi qu'une faible connaissance de l'existence de la carence en zinc par les praticiens. Pourtant, avec l'émergence des infections associées aux soins, les effets immunostimulants du zinc auraient pu être mis en lumière et évalués dans la lutte contre les infections bactériennes chez les personnes fragiles hospitalisées (âgées, dénutries).

Alors que le zinc est évalué depuis plusieurs décennies chez les patients hémodialysés, très peu d'études ont été menées chez les patients en DP. Si plusieurs auteurs recommandent une supplémentation en zinc chez les patients en DP (Grzegorzewska et Mariak, 2001 ; Wang *et al.*, 2002) aucune recommandation n'a été émise concernant la dose, la fréquence et la durée d'administration. A notre connaissance, il n'a pas été réalisé d'étude sur l'effet de la supplémentation en zinc sur le taux de péritonite ou sur l'évolution de la fibrose du péritoine. Or, de nombreux arguments suggèrent que cette supplémentation peut être une stratégie thérapeutique efficace, peu onéreuse et facile à mettre en place dans la prévention des péritonites. Nous proposons donc de réaliser une étude clinique chez ces patients, nous allons proposer quelques éléments de protocole.

Deux spécialités de gluconate de zinc dosée à 15 mg (en équivalent zinc) sont disponibles sur le marché (Rubozinc ®, Effizinc ®). Leurs indications sont l'acné dans les formes inflammatoires, mineures ou modérées, et l'acrodermatite entéropathique. Le schéma posologique comprend une phase d'attaque à 30 mg pendant 3 mois et une phase d'entretien à 15 mg. Pour une meilleure absorption, la prise doit se faire le matin à jeun (Thériaque.org).

Toutefois, ce schéma posologique ne semble pas être adapté aux sujets urémiques exposés aux risques d'infection et dont l'organisme peut présenter une carence chronique. Pour rappel, des effets délétères ont été observés lors d'une supplémentation en phase aiguë d'une infection. En effet, le zinc est nécessaire aux pathogènes. On sait par exemple qu'un milieu riche en zinc libre stimule l'expression des facteurs de virulence, la formation de biofilm et l'antibiorésistance chez *P. aeruginosa*. De même chez *S. aureus*, la cohésion cellulaire du biofilm est favorisée par l'incorporation de zinc (Marguerettaz *et al.*, 2014). Chez un organisme habituellement carencé, une supplémentation brutale pourrait mener à une hyperzincémie extracellulaire intempestive. De plus, une adaptation des mécanismes homéostatiques, c'est-à-dire une expression des transporteurs et des protéines de stockage, est observée au cours d'une supplémentation. Afin de permettre cette régulation et d'éviter le risque d'une utilisation du zinc par les pathogènes, nous proposons une supplémentation à dose progressive.

Nous avons anticipé la survenue d'effets secondaires. Le risque principal de la supplémentation en zinc est l'apparition d'une carence en cuivre secondaire (Maret et Sandstead, 2006). Or, les patients urémiques ont tendance à accumuler le cuivre et ont un taux sérique de cuivre et un ratio cuivre/zinc supérieurs à la norme. Chez les patients hémodialysés, la supplémentation en zinc a permis de diminuer ces paramètres (Guo et Wang, 2013). Une dose modérée de zinc ne devrait pas entraîner d'effets secondaires chez nos patients.

Une autre problématique pouvant se poser chez le patient dialysé est le risque d'interaction avec le traitement immunosuppresseur post-greffe. Une partie des patients en DP est en attente de greffe, nous nous sommes assurés qu'une supplémentation en zinc ne viendra pas perturber ce traitement et exposer le patient à un rejet de greffe. Le greffon est un corps étranger introduit dans l'organisme et le système immunitaire se dirige contre lui afin de le rejeter. Les lymphocytes T jouent un rôle central dans cette réponse immune. La stratégie immunosuppressive comprend des agents inhibiteurs de l'activation des LT qui diminuent la synthèse d'IL-2 (ciclosporine, tacrolimus), des agents inhibiteurs de la prolifération des LT (acide mycophénolique, sirolimus) et des anti-inflammatoires stéroïdiens. Dans un modèle *in vitro* de réaction allogénique, le zinc induit les lymphocytes Treg exprimant Foxp3, des cellules immunosuppressives impliquées dans l'immunotolérance. Il atténue ainsi la réponse immunitaire allogénique des lymphocytes T. Il a aussi été démontré *in vivo* des effets bénéfiques dans la transplantation cardiaque chez le rat (Rosenkranz *et al.*, 2016 ; Maywald et Rink, 2016). Cependant, la réplétion en zinc après une carence

préalable stimule la production d'IL-2 par les LT (Daaboul *et al.*, 2012). De plus, le zinc intervient dans le signal délivré par la liaison de l'IL-2 à son récepteur (Rehder *et al.*, 2015). Le zinc semble être un moyen peu onéreux de stimuler l'immunotolérance lors des allogreffes mais cette théorie doit être validée par des études *in vivo* supplémentaires. Concernant une éventuelle étude sur la supplémentation du zinc chez les patients de DP, il serait toutefois préférable d'exclure les patients en attente de greffe. Dans quelques études de supplémentation chez les patients en HD, la planification de transplantation fait partie des critères d'exclusion (Argani *et al.*, 2014 ; Tonelli *et al.*, 2015).

Un autre critère d'exclusion est l'utilisation de crème adhésive pour prothèses dentaires contenant des sels de zinc. Toutefois, les laboratoires ont développé des formules sans zinc.

Par ailleurs, nous nous sommes intéressés aux méthodes d'évaluation de l'évolution de la fibrose. Les biopsies de membrane péritonéale sont invasives mais des dosages d'éléments de l'effluent peuvent être facilement réalisés. Dans cette optique, le CA 125 est le marqueur le plus spécifique des cellules mésothéliales. Son évolution au cours du temps est plus intéressante qu'une mesure unique car son taux dans l'effluent varie selon les individus et avec la durée de DP. Il n'existe pas de corrélation entre le taux de CA 125 et l'incidence de la péritonite mais le taux est augmenté durant un épisode de péritonite puis revient ensuite à son taux initial (Ditsawanon *et al.*, 2014).

L'étude des macrophages résidents de la cavité péritonéale peut permettre d'évaluer l'action du zinc sur le SI inné. Leurs capacités de phagocytose, de production de cytokines et de présentation d'antigène peuvent être testées. De plus, l'état de maturation et d'activation des macrophages péritonéaux, déterminé grâce aux marqueurs membranaires, peut être associés à un risque infectieux en DP (Liao *et al.*, 2017).

Enfin, dans cette thèse, d'autres interrogations concernant le métabolisme du zinc au cours de l'urémie ont été soulevées. Au-delà d'un pool fixe de zinc nécessaire aux fonctions enzymatiques et structurelles, une partie du zinc est sous forme libre et stockée dans des organites cellulaires. Les mouvements de zinc libre sont permis par la modulation de l'expression des transporteurs. Or, cette expression semble modifiée chez les personnes en IRC. A notre connaissance, il n'a pas été réalisé d'étude sur les modifications d'expression des transporteurs du zinc chez ces patients alors que mieux connaître ces perturbations pourrait donner de nouvelles pistes thérapeutiques.

CONCLUSION

Chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale, la dialyse péritonéale est une technique d'épuration extra-rénale qui utilise le péritoine comme membrane d'échange. Toutefois, les complications (épisodes de péritonite, fibrose) raccourcissent la durée de survie de la technique. La prévention des péritonites repose essentiellement sur la prévention de la contamination bactérienne lors des manipulations. Or, ces patients présentent un terrain favorable aux infections : diabète, dénutrition, immunodépression. Ils sont exposés au risque de carence en vitamines et minéraux, notamment en zinc.

Le zinc est un oligo-élément indispensable au métabolisme général. Il n'existe pas de gold-standard permettant de déterminer son statut dans l'organisme. Cependant, les patients en DP présentent des apports réduits et des pertes augmentées, ce qui indique un déficit pour cet élément. Grâce à ces effets sur le système immunitaire, le zinc pourrait stimuler les défenses du patient contre les infections bactériennes et diminuer l'inflammation systémique participant à la fibrose.

D'après nos lectures, la réalisation d'une étude clinique sur les effets d'une supplémentation en zinc dans la prévention des complications chez les patients en dialyse péritonéale est justifiée.

Bibliographie

Abu-Hamdan DK, Mahajan SK, Migdal SD, Prasad AS, McDonald FD. Zinc tolerance test in uremia. Effect of ferrous sulfate and aluminum hydroxide. *Ann Intern Med.* 1986;104(1):50-52.

Aguilera A. The mesothelial to mesenchymal transition a pathogenic and therapeutic key for peritoneal membrane failure. *The latest in Peritoneal Dialysis.* Rijeka : Intech, 2013, p.21-37. [En ligne] disponible sur : <http://dx.doi.org/10.5772/56598> (consulté le 16/03/2016).

Alscher DM, Biegger D, Kuhlmann U, Fritz P. Induction of metallothionein in mesothelial cells by zinc. *Artif Organs.* 2007;31(6):488-491.

Akoh JA. Peritoneal dialysis associated infections: An update on diagnosis and management. *World J Nephrol.* 2012;1(4):106-122.

Ando M, Shibuya A, Tsuchiya K, Akiba T, Nitta K. Reduced expression of Toll-like receptor 4 contributes to impaired cytokine response of monocytes in uremic patients. *Kidney Int.* 2006;70(2):358-362.

Argani H, Mahdavi R, Ghorbani-haghjo A, Razzaghi R, Nikniaz L, Gaemmaghani SJ. Effects of zinc supplementation on serum zinc and leptin levels, BMI, and body composition in hemodialysis patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(1):35-38.

As'habi A, Tabibi H, Houshiar Rad A, Nozary Heshmati B, Mahdavi-Mazdeh M, Hedayati M. Dietary assessment of hemodialysis patients in Tehran, Iran. *Hemodial Int.* 2011;15(4):530-537.

Balland M. Les solutions de dialyse péritonéale : médicaments et stratégies en évolutions. Thèse de doctorat : Pharmacie. Nancy, Université de Lorraine ; 2014.

Basnet S, Mathisen M, Strand TA. Oral zinc and common childhood infections – An update. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:163-166.

Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, Chioloro RL, Revelly JP, Day A, Raffoul W, Shenkin A. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised. *Crit Care.* 2006;10(6):R153.

Berné Y, Carías D, Cioccia AM, González E, Hevia P. Effect of the diuretic furosemide on urinary essential nutrient loss and on body stores in growing rats. *Arch Latinoam Nutr.* 2005;55(2):154-160.

Bhatnagar S., Wadhwa N., Aneja S., Lodha R., Kabra S.K., Natchu U.C., Sommerfelt H., Dutta A.K., Chandra J., Rath B., Sharma M., Sharma V.K., Kumari M., Strand T.A. Zinc as adjunct treatment in infants aged between 7 and 120 days with probable serious bacterial infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9831):2072-2078.

Boelens JJ, van der Poll T, Dankert J, Zaat SA. Interferon-gamma protects against biomaterial-associated *Staphylococcus epidermidis* infection in mice. *J Infect Dis.* 2000 Mar;181(3):1167-71.

Bonaventura P., Benedetti G., Albarède F., Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):277-285.

Bossola M, Di Stasio E, Viola A, Leo A, Carlomagno G, Monteburini T, Cenerelli S, Santarelli S, Boggi R, Miggiano G, Vulpio C, Mele C, Tazza L. Dietary intake of trace elements, minerals, and vitamins of patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(4):809-815.

Bozalioğlu S., Ozkan Y., Turan M., Simşek B. Prevalence of zinc deficiency and immune response in short-term hemodialysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2005;18(3):243-249.

Braun LA, Rosenfeldt F. Pharmaco-nutrient interactions - a systematic review of zinc and antihypertensive therapy. *Int J Clin Pract.* 2013;67(8):717-725.

Cabrera ÁJ. Zinc, aging, and immunosenescence: an overview. *Pathobiol Aging Age Relat Dis.* 2015;5:25592.

Caldas A, Richard MJ, Maniar S, Laouari D, Dechaux M, Favier A, Kleinknecht C. Zinc bone loss in chronic renal failure and chronic metabolic acidosis. *Biol Trace Elem Res.* 1992;32:339-348.

Chan M, Kelly J, Batterham M, Tapsell L. A high prevalence of abnormal nutrition parameters found in predialysis end-stage kidney disease: is it a result of uremia or poor eating habits? *J Ren Nutr.* 2014;24(5):292-302.

Chansritrakul S., Eiam-Ong S., Kansanabuch T., Wathanavaha A., Ruxrungtham K. Continuous ambulatory peritoneal dialysis improves both the number and memory function of CD4 T cells in uremic patients. *J Med Assoc Thai.* 2004;87(4):389-394.

Chen SM, Chen TW, Young TK, Renal excretion of zinc in patients with chronic uremia. *J Formos Med Assoc.* 1990;89(3):220-224.

Chen SM, Liao JF, Kuo CD, Ho LT. Intestinal absorption and biliary secretion of zinc in rats with chronic renal failure. *Nephron Physiol.* 2004;96(4):p113-120.

Chen SM, Kuo CD, Liao JF, Ho LT. Effects of parathyroid hormone on plasma zinc concentration in rat with chronic renal failure. *Chin J Physiol.* 2005;48(3):121-128.

Cho Y, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF, Badve SV, Wiggins KJ. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD007554.

Choi SY, Ryu HM, Choi JY, Cho JH, Kim CD, Kim YL, Park SH. The role of Toll-like receptor 4 in high-glucose-induced inflammatory and fibrosis markers in human peritoneal mesothelial cells. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(1):171-181.

Coles CL, Bose A, Moses PD, Mathew L, Agarwal I, Mammen T, Santosham M. Infectious etiology modifies the treatment effect of zinc in severe pneumonia. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(2):397-403.

Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie. Néphrologie. 6^e éd. Paris: Ellipse, 2014, 400 p.

Condon CJ, Freeman RM. Zinc metabolism in renal failure. *Ann Intern Med.* 1970;73(4):531-536.

Daaboul D, Rosenkranz E, Uciechowski P, Rink L. Repletion of zinc in zinc-deficient cells strongly up-regulates IL-1 β -induced IL-2 production in T-cells. *Metallomics.* 2012;4(10):1088-1897.

de Lima SM, Otoni A, Sabino Ade P, Dusse LM, Gomes KB, Pinto SW, Marinho MA, Rios DR. Inflammation, neoangiogenesis and fibrosis in peritoneal dialysis. *Clin Chim Acta.* 2013;421:46-50.

D'Haese PC, Couttenye MM, Lamberts LV, Elseviers MM, Goodman WG, Schrooten I, Cabrera WE, De Broe ME. Aluminum, iron, lead, cadmium, copper, zinc, chromium, magnesium, strontium, and calcium content in bone of end-stage renal failure patients. *Clin Chem.* 1999;45(9):1548-1556.

Ditsawanon P, Supasyndh O, Aramwit P, Dialysate cancer antigen 125 in long-term peritoneal dialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(1):10-15.

Ellam T, Wilkie M. Peritoneal dialysis, *Medicine*, 2015;43(8):484–488.

El-Shazly AN, Ibrahim SA, El-Mashad GM, Sabry JH, Sherbini NS. Effect of zinc supplementation on body mass index and serum levels of zinc and leptin in pediatric hemodialysis patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2015;8:159-163.

European Food Safety Authority. Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of zinc, dans *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals.* 2006,191-201. [En ligne] disponible sur http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerable_uil.pdf

Foot J, Hinks LJ. Reduced leucocyte zinc and albumin-bound zinc in blood of haemodialysis patients. *Ann Clin Biochem.* 1987;24:198-202.

Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients.* 2017;9(6).

Ganatra HA, Varisco BM, Harmon K, Lahni P, Opoka A, Wong HR. Zinc supplementation leads to immune modulation and improved survival in a juvenile model of murine sepsis. *Innate Immun.* 2017 Jan;23(1):67-76.

Giacconi R, Simm A, Santos AN, Costarelli L, Malavolta M, Mecocci P, Piacenza F, Basso A, Fulop T, Rink L, Dedoussis G, Kanoni S, Herbein G, Jajte J, Mocchegiani E. Influence of +1245 A/G MT1A polymorphism on advanced glycation end-products (AGEs) in elderly: effect of zinc supplementation. *Genes Nutr.* 2014;9(5):426.

Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br J Nutr.* 2008;99 Suppl 3:S14-23.

Golden MH. Specific deficiencies versus growth failure: type I and type II nutrients. *SCN News*. 1995;(12):10-14.

Gollapudi P, Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Leukocyte toll-like receptor expression in end-stage kidney disease. *Am J Nephrol*. 2010;31(3):247-254.

Grzegorzewska AE, Mariak I. Zinc as a marker of nutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 2001;17:223-229.

Guo CH, Wang CL. Effects of zinc supplementation on plasma copper/zinc ratios, oxidative stress, and immunological status in hemodialysis patients. *Int J Med Sci*. 2013;10(1):79-89.

Gutiérrez-González E, Alvarez-Pérez A, Loureiro M, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(2):170-172.

Haase H, Rink L. Signal transduction in monocytes : the role of zinc ions. *Biometals*. 2007;20:579-585.

Habib A, Durand AC, Brunet P, Duval-Sabatier A, Moranne O, Bataille S, Benhaim L, Bargas É, Gentile S. Facteurs influençant le choix de la dialyse péritonéale : le point de vue des patients et des néphrologues. *Nephrol Ther*. 2017;13(2):93-102.

Haute Autorité de santé. Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte - Recommandation de bonne pratique. Juin 2007 [En ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/dialyse_peritoneale_chronique_chez_ladulte_-_recommandations.pdf (consulté le 14/03/2016)

Hojyo S, Fukada T. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *J Immunol Res*. 2016;2016:6762343.

Honzík T, Magner M, Janda A, Bartůnková J, Polásková S, Zeman J. Prolonged impairment of polymorphonuclear cells functions in one infant with transient zinc deficiency: a case report. *Prague Med Rep*. 2008;109(2-3):184-193.

Huang L, Drake VJ, Ho E. Zinc. *Adv Nutr*. 2015;6:224-226.

Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1452S-1456S.

Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):11-24.

Jayalakshmi S, Platel K. Compromised zinc status of experimental rats as a consequence of prolonged iron and calcium supplementation. *Indian J Med Res*. 2016;143(2):238-244.

Jurowski K, Szewczyk B, Nowak G, Piekoszewski W. Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. *J Biol Inorg Chem*. 2014;19(7):1069-1079.

- Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiol Rev.* 2015;95(3):749-784.
- Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1526-33.
- Kerschbaum J, König P, Rudnicki M. Risk factors associated with peritoneal-dialysis related peritonitis. *Int J Nephrol.* 2012;48:3250.
- Kimmel PL, Watkins DW, Teller EB, Khanna R, Dosa S, Phillips TM. Zinc balance in combined zinc deficiency and uremia. *Kidney Int.* 1988;33(6):1091-1099.
- King J.C., Shames D.M., Woodhouse L.R. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1360S-1366S.
- Koc M, Toprak A, Arikan H, Odabasi Z, Elbir Y, Tulunay A, Ascioglu E, Eksioglu-Demiralp E, Glorieux G, Vanholder R, Akoglu E. Toll-like receptor expression in monocytes in patients with chronic kidney disease and haemodialysis: relation with inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):955-963.
- Larriba MJ, García de Herreros A, Muñoz A. Vitamin D and the Epithelial to Mesenchymal Transition. *Stem Cells Int.* 2016;62:13872.
- Lastra MD, Pastelin R, Camacho A, Monroy B, Aguilar AE. Zinc intervention on macrophages and lymphocytes response. *J Trace Elem Med Biol.* 2001;15(1):5-10.
- Laudański K, Nowak Z. Aberrant function and differentiation of monocytes in end stage renal disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2012;60(6):453-459.
- Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, Johnson DW, Kuijper EJ, Lye WC, Salzer W, Schaefer F, Struijk DG ; ISPD Guidelines/recommendations. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010;30(4):393-423.
- Liao CT, Andrews R, Wallace LE, Khan MW, Kift-Morgan A, Topley N, Fraser DJ, Taylor PR. Peritoneal macrophage heterogeneity is associated with different peritoneal dialysis outcomes. *Kidney Int.* 2017;91(5):1088-1103.
- Lobbedez T, Pujó M, El Haggan W, Hurault de Ligny B, Levaltier B, Ryckelynck JP. Prévention de la dénutrition chez les patients traités par dialyse péritonéale. *Néphrologie.* 2007;24(7):387-389.
- López-Cabrera M. Mesenchymal Conversion of Mesothelial Cells Is a Key Event in the Pathophysiology of the Peritoneum during Peritoneal Dialysis. *Advances in Medicine.* 2014;2014:473134.
- Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):2040S-2051S.

- Ma L, Terwilliger A, Maresso AW. Iron and zinc exploitation during bacterial pathogenesis. *Metallomics*. 2015;7(12):1541-1554.
- Maares M, Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*. 2016;611:58-65.
- Machowska A, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. *Transl Res*. 2016;167(1):204-213.
- Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20(1):13-18.
- Marguerettaz M, Dieppois G, Que YA, Ducret V, Zuchuat S, Perron K. Sputum containing zinc enhances carbapenem resistance, biofilm formation and virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Pathog*. 2014;77:36-41.
- Martín-del-Campo F, Batis-Ruvalcaba C, González-Espinoza L, Rojas-Campos E, Angel JR, Ruiz N, González J, Pazarín L, Cueto-Manzano AM. Dietary micronutrient intake in peritoneal dialysis patients: relationship with nutrition and inflammation status. *Perit Dial Int*. 2012;32(2):183-191.
- Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, Fazel N. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):116-124.
- Maywald M, Rink L. Zinc supplementation induces CD4+CD25+Foxp3+ antigen-specific regulatory T cells and suppresses IFN- γ production by upregulation of Foxp3 and KLF-10 and downregulation of IRF-1. *Eur J Nutr*. 2016, [Disponible en ligne] 10.1007/s00394-016-1228-7 (consulté le 27/02/2017).
- Maywald M, Rink L. Zinc homeostasis et immunosenescence. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;29:24-30.
- McCall KA, Huang C, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes, *J Nutr*. 2000;130(5):1437S-1446S.
- Milacic R, Benedik M. Determination of trace elements in a large series of spent peritoneal dialysis fluids by atomic absorption spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. 1999;18(6):1029-1035.
- Meijers RW, Betjes MG, Baan CC, Litjens NH. T-cell ageing in end-stage renal disease patients: Assessment and clinical relevance. *World J Nephrol*. 2014;3(4):268-276.
- Muirhead N, Kertesz A, Flanagan PR, Hodsman AB, Hollomby DJ, Valberg LS. Zinc metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol*. 1986;6(6):422-426.
- Neto LC, Bacci MR, Sverzutt LC, Costa MG, Alves BCA, Fonseca FL. The role of zinc in Chronic Kidney Disease patients on Hemodialysis : a systematic review. *Health*. 2016;8:344-352.

Nieto-Ríos JF, Díaz-Betancur JS, Arbeláez-Gómez M, García-García Á, Rodelo-Ceballos J, Reino-Buelvas A, Serna-Higueta LM, Henao-Sierra JE. Peritoneal dialysis-related peritonitis: twenty-seven years of experience in a Colombian medical center. *Nefrologia*. 2014;34(1):88-95.

NKF KDOQI, Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease, guideline 1. 2006 [En ligne]. Disponible sur : http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bp/guide_1.htm (consulté le 24/01/2016)

NKF KDOQI, Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. Adult guidelines. 2000.

Nouri-Majalan N, Moghadasimousavi S. Is There Any Relationship Between Serum ISPD. Zinc and Other Parameters in Dialysis Patients? Abstract of the third NAC meeting of the ISPD. *Perit Dial Int*. 2009;29:S11.

Nowak JE, Harmon K, Caldwell CC, Wong HR. Prophylactic zinc supplementation reduces bacterial load and improves survival in a murine model of sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(5):323-329.

Ochi A, Ishimura E, Tsujimoto Y, Kakiya R, Tabata T, Mori K, Tahara H, Shoji T, Yasuda H, Nishizawa Y, Inaba M. Elemental concentrations in scalp hair, nutritional status and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2012;16(2):127-133.

Paharik AE, Horswill AR. The Staphylococcal Biofilm: Adhesins, regulation, and host response. *Microbiol Spectr*. 2016 ;4(2) :10.1128/microbiolspec.VMBF-0022-2015. [En ligne] disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4887152/> (consulté le 19/06/2017)

Panorchan K, Davenport A. Incidence and Predictors of Zinc Deficiency in Stable Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int*. 2015;35(5):597-599.

Piraino B, Bernardini J, Brown E, Figueiredo A, Johnson DW, Lye WC, Price V, Ramalakshmi S, Szeto CC. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int*. 2011;31(6):614-630.

Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis*. 2000;182 Suppl 1:S62-68.

Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr*. 2013;4(2):176-190.

Recorbet M, Béchade C, Lobbedez T. Prévention des infections du liquide de dialyse chez les patients traités par dialyse péritonéale. *Journal des anti-infectieux*. 2015;17(4):141-144.

Réseau Épidémiologie, Information, Néphrologie, Rapport annuel 2013. Agence de Biomédecine [En ligne]. Disponible sur : http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein2013.pdf (consulté le 24/01/16).

Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française. Rapport annuel de statistiques 2016 [En ligne]. Disponible sur <http://www.rdplf.org/2016.html> (consulté le 10/09/2017).

Rehder D, Black RE, Bornhorst J, Dietert RR, DiRita VJ, Navarro M, Perry RD, Rink L, Skaar EP, Soares MCP Thiele DJ, Wang F, Weiss G, Wessels I. Metals in host-microbe interaction- The host perspective. Dans : Trace metals and infectious diseases, Nriagu JO, Skaar EP, éditeurs. Strüngmann Forum Reports, MIT press, Cambridge, 2015,199-226.

Rieu P. L'insuffisance rénale terminale est une maladie inflammatoire chronique. *Néphrologie*. 2003;24(7):329-333.

Rivard AL, Raup SM, Beilman GJ. Sodium polystyrene sulfonate used to reduce the potassium content of a high-protein enteral formula: a quantitative analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28(2):76-78.

Rocco MV, Poole D, Poindexter P, Jordan J, Burkhart JM. Intake of vitamins and minerals in stable hemodialysis patients as determined by 9-Day Food Records. *J Ren Nutr*. 1997;7(1):17-24.

Rosenkranz E, Metz CH, Maywald M, Hilgers RD, Weßels I, Senff T, Haase H, Jäger M, Ott M, Aspinall R, Plümäkers B, Rink L. Zinc supplementation induces regulatory T cells by inhibition of Sirt-1 deacetylase in mixed lymphocyte cultures. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(3):661-671.

Rudnicki M, Kerschbaum J, Hausdorfer J, Mayer G, König P. Risk factors for peritoneal dialysis-associated peritonitis: the role of oral active vitamin d. *Perit Dial Int*. 2010;30(5):541-548.

Scancar J, Milacic R, Benedik M, Krizaj I. Total metal concentrations in serum of dialysis patients and fractionation of Cu, Rb, Al, Fe and Zn in spent continuous ambulatory peritoneal dialysis fluids. *Talanta*. 2003;59(2):355-364.

Seneviratne C, Dombi GW, Liu W, Dain JA. The *in vitro* glycation of human serum albumin in the presence of Zn(II). *J Inorg Biochem*. 2011;105(12):1548-1554.

Sibénil S, Ménez R, Jorieux S, de Romeuf C, Bourel D, Fridman WH, Ducancel F, Stura EA, Teillaud JL. Effect of zinc on human IgG1 and its FcγR interactions. *Immunol Lett*. 2012;143(1):60-69.

Société de Nutrition et de Diététique de langue Française. Nutrition et insuffisance rénale. 2001;36(HS1):157-163.

Sombolos K, Vogl R, Dombros N, Oreopoulos D, Rapoport A. A formula for correcting plasma zinc levels against protein concentration. *Perit Dial Int* 1986;6:83-86.

Sriram K, Abraham G. Loss of zinc and selenium does not occur through peritoneal dialysis. *Nutrition*. 2000;16(11-12):1047-1051.

Sterkers G, Gougerot-Pocidallo MA. Réponse aux pathogènes, immunité anti-infectieuse. Dans Ouvrage L2 Immunologie générale de l'ASSIM [En ligne] disponible sur : http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-15.-mmunite-anti-infectieuse.pdf (consulté le 10/02/2017).

Strippoli R, Moreno-Vicente R, Battistelli C, Cicchini C, Noce V, Amicone L, Marchetti A, Del Pozo MA, Tripodi M. Molecular Mechanisms Underlying Peritoneal EMT and Fibrosis. *Stem Cells Int.* 2016;2016:3543678.

Tezvergil-Mutluay A, Carvalho RM, Pashley DH. Hyperzincemia from ingestion of denture adhesives. *J Prosthet Dent.* 2010;103(6):380-383.

Tbahriti HF, Messaoudi A, Kaddous A, Bouchenak M, Mekki K. Le degré de l'insuffisance rénale chronique est associé aux taux de cytokines pro-inflammatoires, à l'hyperhomocystéinémie et au stress oxydant. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2014;63(3):135-139.

Tonelli M, Wiebe N, Thompson S, et al. Trace element supplementation in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrology.* 2015;16:52.

Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev.* 1993;73(1):79-118.

van Esch S, Krediet RT, Struijk DG. 32 years' experience of peritoneal dialysis-related peritonitis in a university hospital. *Perit Dial Int.* 2014;34(2):162-170.

Vanholder R. Les toxines urémiques. *Nephrologie.* 2003;24(7):373-376.

Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr.* 2012;22(1):149-156.

Veighey K, Booth J, Davenport A. Does the choice of phosphate binder affect trace element levels in chronic kidney disease patients treated by regular haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):1006-1010.

Wang AY, Sea MM, Ip R, Law MC, Chow KM, Lui SF, Li PK, Woo J. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on dietary micronutrient intakes in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(3):569-576.

Wang AY, Brimble KS, Brunier G, Holt SG, Jha V, Johnson DW, Kang SW, Kooman JP, Lambie M, McIntyre C, Mehrotra R, Pecoits-Filho R. ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis Patients Part I – Assessment and Management of Various Cardiovascular Risk Factors. *Perit Dial Int* 2015;35:379-387.

Weissgarten J, Berman S, Bilchinsky R, Modai D, Averbukh Z. Total cell-associated Zn²⁺ and Cu²⁺ and proliferative responsiveness of peripheral blood mononuclear cells from patients on chronic hemodialysis. *Metabolism.* 2001;50(3):270-276.

Weissgarten J, Berman S, Modai D, Rosenberg R, Rapoport M, Cohen M, Averbukh Z. Zn metabolism affects apoptosis rate and proliferative responsiveness of PBMC from patients on chronic hemodialysis. *Metabolism*. 2002;51(11):1392-1396.

Wessels I, Cousins RJ. Zinc dyshomeostasis during polymicrobial sepsis in mice involves zinc transporter Zip14 and can be overcome by zinc supplementation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(9):G768-778.

Wieringa FT, Dijkhuizen MA, Fiorentino M., Lailou A, Berger J. Determination of zinc status in humans: which indicator should we use? *Nutrients*. 2015;7(5):3252-3263.

Witowski J, Kawka E, Rudolf A, Jörres A. New developments in peritoneal fibroblast biology: implications for inflammation and fibrosis in peritoneal dialysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:134708.

Xiang S, Yao Y, Wan Y, Liang W, Meng R, Jin Q, Wu N, Xu F, Ying C, Zuo X. Comparative Study on Trace Element Excretions between Nonanuric and Anuric Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nutrients*. 2016;8(12).

Yonova D, Vazellov E, Tzatchev K. Zinc status in patients with chronic renal failure on conservative and peritoneal dialysis treatment. *Hippokratia*. 2012;16(4):356-359.

Yung S, Chan TM. Pathophysiological changes to the peritoneal membrane during PD-related peritonitis: the role of mesothelial cells. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:484167.

Zaat S, Broekhuizen C, Riool M. Host tissue as a niche for biomaterial-associated infection. *Future Microbiol*. 2010;5(8):1149-1151.

Zhang X, Liang D, Chi ZH, Chu Q, Zhao C, Ma RZ, Zhao Y, Li H. Effect of zinc on high glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells. *Int J Mol Med*. 2015;35(6):1747-1754.

Zhang X, Liang D, Guo B, Deng W, Chi ZH, Cai Y, Wang L, Ma J. Zinc transporter 5 and zinc transporter 7 induced by high glucose protects peritoneal mesothelial cells from undergoing apoptosis. *Cell Signal*. 2013;25(4):999-1010.

Zhuang X, Pang X, Zhang W, Wu W, Zhao J, Yang H, Qu W. Effects of zinc and manganese on advanced glycation end products (AGEs) formation and AGEs-mediated endothelial cell dysfunction. *Life Sci*. 2012;90(3-4):131-139.

Zyga S, Christopoulou G, Malliarou M. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease. *J Ren Care*. 2011;37(1):12-15.

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'UFR

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.